

INHALTSVERZEICHNIS BAND VIII (1977)

Originalarbeiten

BERCHTOLD, W.: Lineares Modell, Schätzbarkeit und Computer	129
DEMPFLE, L., HEIL, G. und RUTZMOSER, K.: Relative Effizienz verschiedener Methoden zur Schätzung von Varianzkomponenten	52
EGGERS-SCHUMACHER, H. A. and WÖHRMANN, K.: Simulation of small populations with fluctuating fitness values. One-locus case	135
FINK, H.: Biometrische Gesichtspunkte beim Tonometervergleich	16
FREYE, E.: Die Erfassung des Herzschlagvolumens mit Hilfe einer computergesteuerten Patientenüberwachungseinheit	9
FREYE, E.: Der »Ventilatorische Verteilungsindex«; eine Möglichkeit, Verteilungsstörungen in der Lunge mit Hilfe des Computers zu erfassen	80
GEIER, R. und SEIDL, A.: Ein Vorschlag zur Darstellung fetaler Herzfrequenzmuster auf Datensichtgeräten	118
GOTTWALD, B. A.: MISS – ein einfaches Simulations-System für biologische und chemische Prozesse	85
KELTERBAUM, J., WERNER, J. und SCHÖN, H.: Makroskopische Topographie des menschlichen Körpers: Gewinnung der Rohdaten und deren EDV-gerechte Aufarbeitung in einer Datenbank	123
KLIMKE, W. A.: Ergebnisse einer System-Dynamics-Studie über Probleme und Entwicklungsstrategien für ein regionales Krankenversorgungssystem	110
KOSSWIG, W.: Modelle zur Interpretation von Wechselwirkungen	95
KOWALSKI, G.: Reconstruction of objects from their projections. A simple reconstruction algorithm, theoretical and simulation studies	1
KRAMBECK, H.-J. and OVERBECK, J.: The Quantitative on-line Evaluation of ¹⁴ C-Thin-layer Chromatograms	41
MARTIN, W., KIPRY, U. und BRINKMANN, K.: TIMESDIA – Ein interaktives Programm zur Analyse periodischer Zeitreihen	90

NIXDORF, I., RINGWELSKI, L. und SOMMER, H.: Ein Randomisierungsprogramm für die Planung kontrollierter klinischer Prüfungen	73
OSTERKORN, K.: Versuchsplanung zur Zuchtwertschätzung von Testbullen	57
SACHS, L.: Graphische Methoden in der Datenanalyse	64
SCHMIDT, B.: Einsatz einer DV-Anlage für die Systemsteuerung in einem klinisch-chemischen Labor	105
SCHULTE-COERNE, H.: Anwendung der Methodik der »Ridge Regression« zur Schätzung von Kreuzungsparametern in einem Züchtungsversuch	48
THÖNI, H.: Informationsgewinn durch Einbezug zusätzlicher Merkmale	30
UTZ, H. F.: Zum Stichprobenfehler von Varianzkomponenten und von deren Quotienten in pflanzenzüchterischen Versuchsserien	24
WEBER, W. E.: Die Analyse von Resten als Möglichkeit zur zusätzlichen Beschreibung von Versuchen	99
WEDEKIND, J. P. E. and WÖHRMANN, K.: Interactive Computer Simulations in Teaching Population Biology	44
WEISS, H.: Quantitative Bewertung des Informationsgehaltes von Stichprobenergebnissen im Rahmen der Qualitätskontrolle von Lebens- und Futtermitteln	59

Programminformationen

BAPTIST, R.: Simulation multivariater Stichproben in FORTRAN	36
LANGEHEINE, R.: ONEWAY: An integrated parametric/nonparametric analysis of variance program package	33

Reconstruction of objects from their projections. A simple reconstruction algorithm, theoretical and simulation studies

By G. Kowalski

Summary

An algorithm, based on the convolution technique, is investigated, which reconstructs a two dimensional plane by means of its one dimensional projections. The reconstruction is based on a finite number of discrete samples of the initially continuous projection. The modulation transfer function as well as formulas for the rms-error of the reconstruction image are given. Examples of the reconstruction of an artificial object show the influence of various spatial filter shapes.

Zusammenfassung

Auf der Grundlage der Convolutionstechnik wird ein Algorithmus untersucht zur Rekonstruktion von zweidimensionalen Objekten aus ihren eindimensionalen Projektionen. Die Rekonstruktionen verwenden nur eine begrenzte Anzahl von diskreten Abtastwerten der ursprünglich kontinuierlichen Projektionen. Sowohl die Modulations-Übertragungsfunktion als auch Gleichungen für den mittleren quadratischen Fehler der Rekonstruktionen werden angegeben. Beispiele von Rekonstruktionen künstlicher Objekte zeigen den Einfluß verschiedener räumlicher Filterungen.

I. Introduction

In radiology it is of interest to achieve the picture of only a single layer of a three dimensional object, usually a section of a human body. Recently a new approach to this problem had been attained, the so-called computerized transverse axial tomography, see e.g. [1,2]. These systems scan only one layer of the object by means of a narrow collimated beam thus mathematically reducing the problem to the reconstruction of a two dimensional plane - the scanned object layer - from a finite set of projections - the measurement data.

This problem can be solved as shown e.g. in [3,4], by the so-called convolution technique. Difficulties in interpolation arise by the enforced restriction to a finite number of projections, the measurement data, which are only sampling points of a continuous function of two variables, the tilting angle and the displacement of the narrow collimated beam.

In chapter II the convolution technique is written in a direct matrix formulation, which avoids the inversion of any matrix. This solution accomplishes a continuous interpolation between the polar coordinate system of the scanning geometry and the cartesian grid of the display. This formulation holds for a set of parallel scans as well as

for a fan-beam scanning geometry. It is also valid for a sampling with a varying sampling distance and a varying incremental angle.

The next chapter III simplifies the interpolation scheme. The kernel of the convolution method need only be known at discrete points, thus forming a step function. The interpolation reduces to a mere attachment of any picture element to the nearest sample point. This facilitates computation as it avoids any involved arithmetic operation such as multiplications. Thus this algorithm is well matched to a hardware realization. The resulting modulation transfer function of the entire reconstructions process is given in chapter IV.

Chapter V demonstrates typical artifacts caused by different spatial filtering and noisy measurement data. The overshoot artifacts vanish if the ideal low-pass is replaced by a cosine-squared filter.

In the chapters III and IV the reconstruction is based on different sets of projections from different angles in the range of $0^\circ \dots 180^\circ$ with a constant incremental angle. Within each of these sets, the measurement data are considered to be generated by a parallel scanning, e.g. by shifting the narrow collimated beam. This is no significant restriction even in the case when one source is

used and an array of detectors is provided to avoid the mechanical shifting, as proposed in [5]. The arrangement produces a fan-beam geometry, which can be converted by interpolation [5] into a pseudo parallel scan. However, it is possible as well to generate directly a parallel set of projections from this fan-beam geometry. For this purpose it is necessary to use a continuous emitting source and to sample each detector independently, each time when a relevant detector is situated at a required tilting angle during the rotation of the source and detector array arrangement.

II. Convolution technique

Since the convolution technique is a well-known method [3,4,5,6], it shall not be reported here in detail. The formula for the reconstruction of a two dimensional function of the absorption coefficient $\mu_{ob}(x,y)$, which is here referred to as the object, is based on the projections by

$$\sigma_{kl} = \iint d\eta d\xi \omega(\xi - \xi_l) \mu_{ob}(\xi \cos \theta_k - \eta \sin \theta_k, \xi \sin \theta_k + \eta \cos \theta_k) \quad (1)$$

with the restriction

$$\int \omega(\xi) d\xi = 1 \quad (2)$$

The coordinate system ξ, η is defined by fig. 1. Here μ_{ob} is the object which has been projected by a set of parallel projections, each sampling point of one parallel projection being defined by its distance from the center ξ_l . The sets of parallel projections differ according to the tilting angle θ_k , see fig. 1. These pro-

jections, which in a real arrangement are obtained by measurement, are described in eq. (1) by a strip integral centered around a central ray path of each detector. This central ray path is tilted over an angle θ_k , $k=1\dots K$, and shifted from the origin by ξ_l , $l=-L\dots+L$, so that it hits the center of the concerned detector. Perpendicular to this central ray path of any sampling point of each projection a weighting function $\omega(\xi)$ is assumed. If $\omega(\xi)$ is a delta function eq. (1) yields a line integral along the central ray path. If an assembly of different detectors is used to achieve the measurement data σ simultaneously in real equipment, the $\omega(\xi)$ represents the normalized spatial sensitivity distribution of any detector, e.g.

$$\omega(\xi) = \begin{cases} 1/s_1 & |\xi| \leq \frac{s_1}{2} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3)$$

Here s_1 is referred to as the width of the detector, centered around

$$\xi_l = s_0/2 + \sum_{l'=+1}^{l+1} s_{l'} + s_1/2 \quad (4)$$

(lower sign for $l < 0$)

and q_k as the increment angle centered around

$$\theta_k = q_1/2 + \sum_{k'=1}^{k-1} q_{k'} + q_k/2 \quad (4a)$$

The weighting function of eq. (3) yields a strip integral over a strip with the width s_1 , displaced from the origin by the displacement ξ_l and tilted by the tilting angle θ_k . Based on these projections the convolution technique yields reconstruction of the object according to

$$\mu(x,y) = \sum_{k=1}^K \sum_{l=-L}^L s_l q_k a(\xi_l - x \cos \theta_k - y \sin \theta_k) \sigma_{kl} \quad (5)$$

Usually a constant increment of the tilting angle is assumed, e.g.

$$\theta_k = \frac{\pi}{K} (k-1) \quad (6)$$

$$q_k = \frac{\pi}{K} \quad (6a)$$

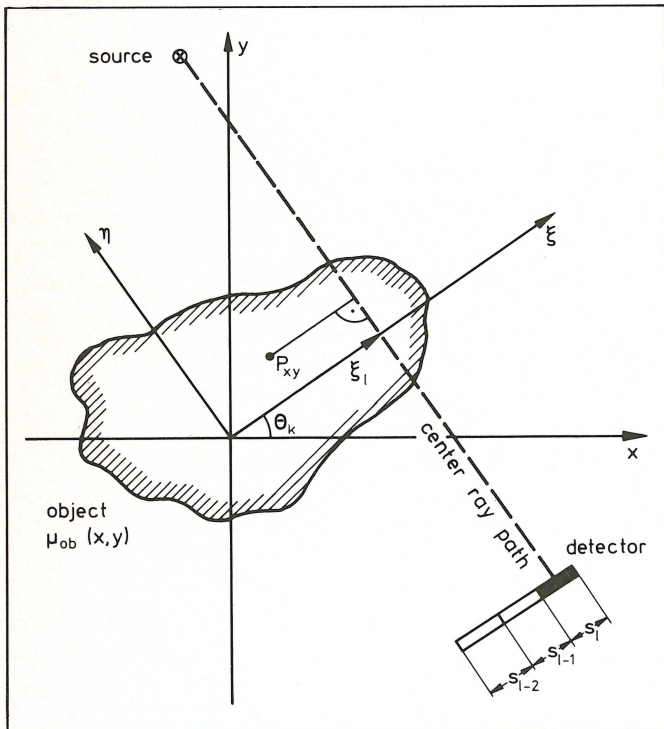
The kernel of the convolutional series, $a(\tau)$, can be defined easily by a Fourier integral, as

$$a(\tau) = 2 \int_0^\infty G(f) f \cos(2\pi f \tau) df \quad (7)$$

Here f is the spatial frequency and $G(f)$ is an arbitrary function. It can be interpreted as the modulation transfer function of the convolutional process. According to the sampling theorem there is an upper limit for the spatial frequency which can be reconstructed. For an equidistant sampling, that means $s_l = s$ for all l , the upper frequency limit is

$$f_{\max} = 0.5/s \quad (7a)$$

Fig. 1: Configuration for the generation of the projections



The most simple filter is an ideal low pass filter

$$G(f) = \begin{cases} 1 & f \leq f_{\text{limit}} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (8)$$

Assuming an equidistant sampling, thus

$$\xi_1 = 1 \cdot s \quad (8a)$$

and the upper frequency limit $f_{\text{limit}} = f_{\text{max}}$ yields the formulas well known from the literature [3,4].

If only a finite number of picture elements are required, eq. (5) can be written in a discrete formulation as

$$\mu_{mn} = \sum_{k=1}^K \sum_{l=-L}^L s_l q_k a(t_{klmn}) \sigma_{kl} \quad (9)$$

Here

$$t_{klmn} = \xi_1 - x_m \cos \theta_k - y_n \sin \theta_k \quad (10)$$

is the distance between any picture point P_{mn} , defined by its coordinates x_m and y_n , and the central ray path defined by ξ_1 and θ_k , see fig. 2. An equidistant rectangular mesh is assumed for the displayed picture points, as indicated in fig. 2. The coordinates of the picture points are defined by

$$\begin{aligned} x_m &= dm & m &= -M \dots + M \\ y_n &= dn & n &= -M \dots + M \end{aligned} \quad (11)$$

Rearranging the matrix elements μ_{mn} line after line thus forming one vector out of all picture elements and ar-

ranging the measurement data σ_{kl} forming one vector yields

$$\mu_i = \sum_j q_{ij} \sigma_j \quad (12)$$

with the new index schedule

$$i = (n+M)(2M+1) + (m+M) + 1 \quad (13a)$$

$$j = (k-1)(2L+1) + (l+L) + 1 \quad (13b)$$

$$i = 1, 2, \dots, (2M+1)^2 \quad (13c)$$

$$j = 1, 2, \dots, K(2L+1) \quad (13d)$$

Eq. (12) can be written as well in a matrix equation as

$$\mu = q \sigma \quad (14)$$

with

$$q_{ij} = s_l q_k a(t_{klmn}) \quad (15)$$

The arrow denotes that the variable is a matrix or a vector. In [7] a matrix formulation is proposed but it needs an inversion of a tremendous large matrix. The direct formulation using the convolution technique avoids this inversion.

This formulation gives also the possibility to reconstruct a picture by means of fan-like projections instead of a parallel one. In this case the tilting angle θ_k has to be burdened by a second index "l", that means to associate any detector of the k^{th} projection a different tilting angle of the center ray path thus yielding

$$t_{klmn} = \xi_1 - x_m \cos \theta_{kl} - y_n \sin \theta_{kl} \quad (15a)$$

Here ξ_1 has to be interpreted as the distance of the center ray path to the origin.

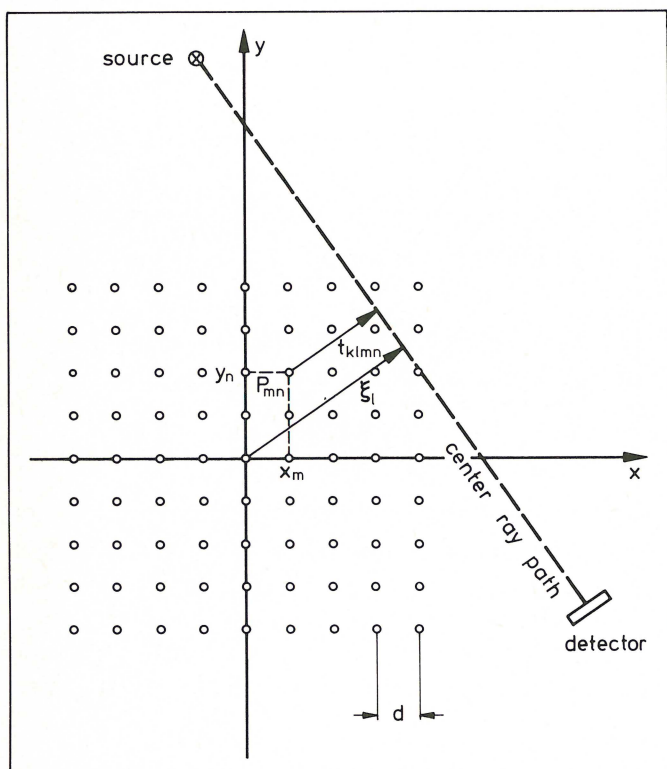
III. Step function interpolation

In this chapter an interpolation technique is considered which avoids the necessity to evaluate the convolution kernel, $a(\tau)$, at arbitrary points.

In eq. (5) the sampling points at the position ξ_1 are interpolated by the continuous function $a(\tau)$. As can be proved by the sampling theorem [8] this restores the original function without any errors provided that the original projection of the object has no frequency components which exceed a certain limit f_{max} . Here the fact is neglected, that the angle is a sampled function as well. But simulations show that the influence of the discrete angles is of subordinate importance [9]. For an equidistant sampling, $s_l = s$ for all l , this upper frequency is determined by $f_{\text{max}} = 0.5/s$. If this condition does not hold for the current object, aliasing errors will occur. Nevertheless, it is a very recommended way of interpolation, though it needs a large amount of numerical calculations. To reduce the extended calculation time, different interpolation techniques have been proposed [5,6].

Here an interpolation technique is described which is very simple and thus well matched for a fast computation and also well recommended if the reconstruction will be made in a hardware processor.

Fig. 2: Reconstruction of a rectangular mesh of picture points



For this reason eq. (5) can be split in the case of parallel sets of projections in a backprojection process of "filtered" projections $\tilde{\sigma}$ and a filtering of the projections. For the backprojection each projection defined by a tilting angle θ_k is smeared back on the picture plane, thus forming a two dimensional function, and all these patterns will be superimposed to form the final picture. Mathematically this can be defined by

$$\mu(x,y) = s_0 \sum_{k=1}^K q_k \tilde{\sigma}_k (x \cos \theta_k + y \sin \theta_k) \quad (16)$$

Here the tilde indicates a preceding filtering. This pre-processing of the projections, the so-called convolution process, is defined as

$$\tilde{\sigma}_k(\tau) = \sum_{l=-L}^L \frac{s_1}{s_0} a(\xi_1 - \tau) \sigma_{kl} \quad (17)$$

To simplify this convolution process an approximation is applied for eq. (17) defined by

$$\tilde{\sigma}_k(\tau) \approx \sum_{l=-L}^L \frac{s_1}{s_0} a(\xi_1 - \xi_{1l}) \sigma_{kl} \quad (18)$$

with

$$\tau - \frac{s_1}{2} < \xi_{1l} < \tau + \frac{s_1}{2} \quad (19)$$

This approximation has a constant value over the width of any detector thus forming a step function. This step width is equal to the detector width and the approximation equals the exact value in the center of any step. The back-projection pattern looks like an assembly of continuous strips. The approximation stated by eq. (18) can as well be expressed by introducing a modified kernel \bar{a} instead of a in eq. (17). This modified kernel is also a step function which equals the exact function a at ξ_1 ($l = -L \dots L$). It is obtained by

$$\bar{a}(\tau) = \sum_{l=-L}^L a(\xi_{1l}) w(\tau - \xi_{1l}) \quad (20)$$

with

$$w(\tau) = \begin{cases} 1 & |\tau| \leq s_1/2 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (21)$$

This yields

$$\tilde{\sigma}_k(\tau) \approx \sum_{l=-L}^L \frac{s_1}{s_0} a(\xi_1 - \xi_{1l}) \sigma_{kl} = \sum_{l=-L}^L \frac{s_1}{s_0} \bar{a}(\xi_1 - \tau) \sigma_{kl} \quad (22)$$

As the result of eq. (22) is a step function, it can as well be written in a discrete formulation with one sample for each step, that is

$$\tilde{\sigma}_{kl} = \sum_{l=-L}^L \frac{s_1}{s_0} \bar{a}(\xi_1 - \xi_{1l}) \sigma_{kl} = \sum_{l=-L}^L \frac{s_1}{s_0} a(\xi_1 - \xi_{1l}) \sigma_{kl} \quad (23)$$

or by a matrix formulation

$$\tilde{\sigma}_k = a \sigma_k \quad (24)$$

To investigate the influence of the step function interpolation \bar{a} can be interpreted as a Fourier transformed

filter function $\bar{G}(f)$ according to eq. (7). By retransformation, a filter shape is obtained as

$$\bar{G}(f) = \begin{cases} \frac{\sin(\pi f s)}{\pi f s} & \text{for } |f| < 0.5/s \\ \text{undefined} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (25)$$

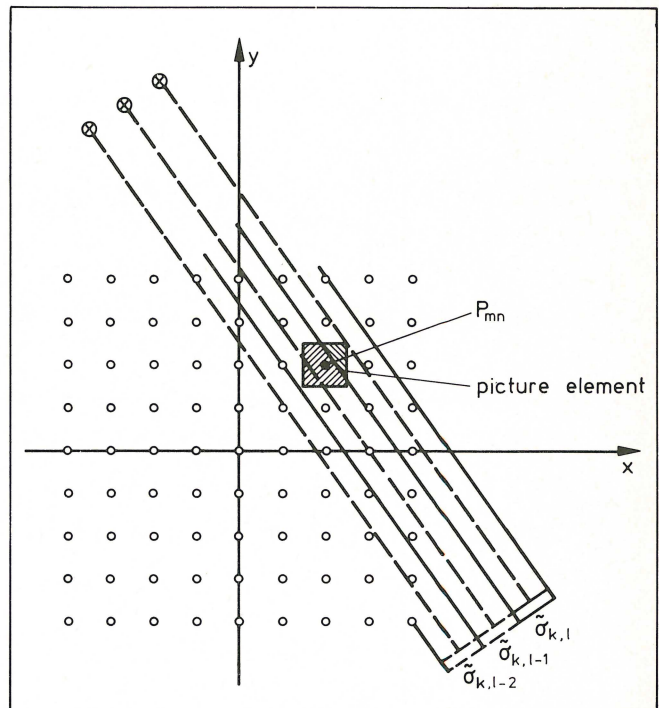
According to eq. (25) the step function results in a slightly decreasing modulation transfer function. But this may be easily compensated for by an initial filter function $G(f)$ in eq. (7) which has the reciprocal value of $\bar{G}(f)$. The Fourier transform of \bar{a} is undefined for frequencies above $|f| \geq 0.5/s$. This can be explained by the fact that the steps themselves generate high frequency components. Therefore the reconstructed picture has to be low pass filtered to suppress these higher frequency components. This necessary low pass filtering can be performed approximately by an integration over a finite area.

Usually only a finite number of picture points are required, e.g. the values of the reconstructed picture at the cross points x_m, y_n of a rectangular mesh as shown in figure 2 or 3. The values of the reconstruction of these points are replaced by an integration over a small finite area around these points, as

$$\mu_{mn} = \frac{1}{d^2} \int_{x_m - \frac{d}{2}}^{x_m + \frac{d}{2}} \int_{y_n - \frac{d}{2}}^{y_n + \frac{d}{2}} \mu(x,y) dx dy \quad (26)$$

This means that each strip, which results from the out-smearing of the step function, contributes an amount to

Fig. 3: Modified interpolation. The weighting factors correspond to the hatched areas.



a final picture. This amount is proportional to the mutual area of the strip and the picture element, defined by a small area surrounding this picture point, see fig. 3. Eq. (26) can be written also in a matrix equation

$$\mu = v \tilde{\sigma} \quad (27)$$

with

$$v_{ij} = \frac{1}{d^2} \{ \text{mutual area between picture element } i \text{ and strip } j \} \quad (28)$$

Since one picture element is concerned with only few strips, three or less for $s = d$, most of the elements of v are zero. Formula (27) and (24) can be combined to one equation as

$$\mu = R \sigma \quad (28a)$$

with

$$R = v \begin{bmatrix} a & 0 & . & . & . & . & 0 \\ 0 & a & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . & . \\ 0 & . & . & . & . & . & a \end{bmatrix} \quad (29)$$

Here 0 denotes a matrix with all elements being zero.

This matrix formulation can be compared with eq. (14) and it leads to comparable results. But the matrix equation presented here has some advantages. The second matrix on the right side of eq. (29) is assembled only out of elements with the values $a(\xi_l)$, $l = -L \dots +L$, unless the elements are zero. It needs only small storage capacity. The first matrix in eq. (29), V , is a sparse matrix which can be stored with a very small amount of storage capacity.

Fig. 4: Approximation of the weighting factors, $\kappa = 3$

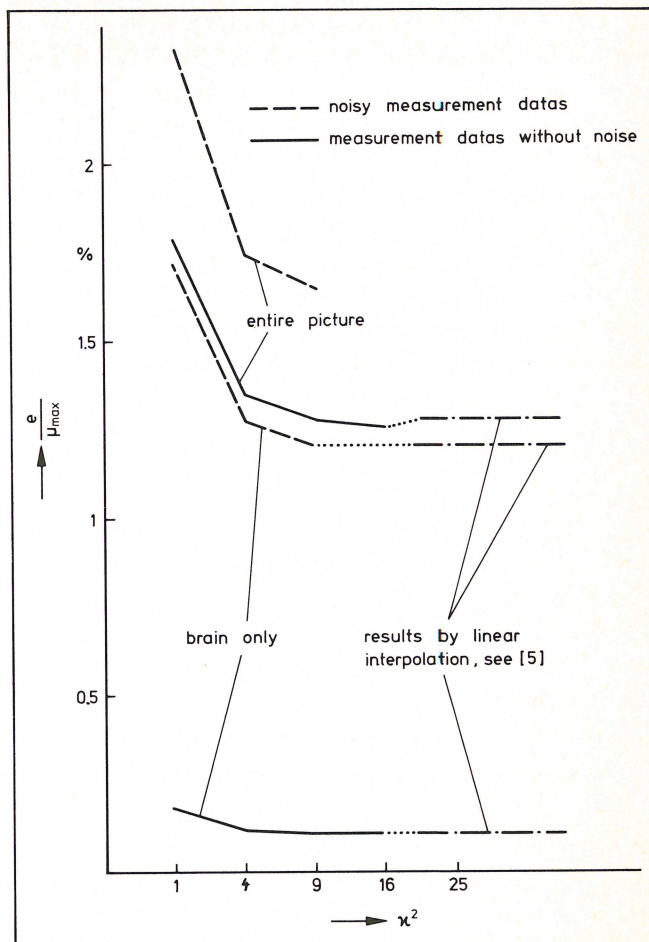
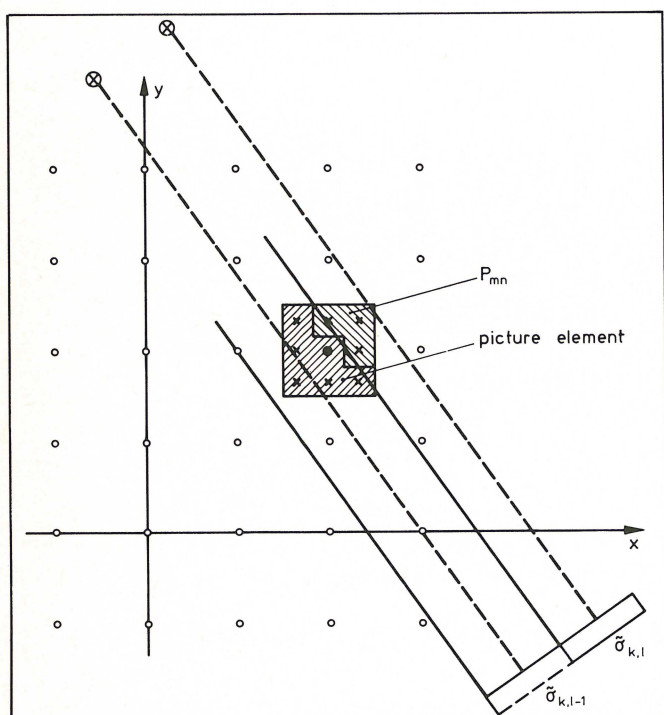


Fig. 5: Convergency of the rms-error of a reconstruction of an artificial object versus the accuracy of the interpolation weightings, represented by the figure κ^2 (30)

In addition only few bits, e.g. three bits, are necessary for each element of v which is non zero. The proof of this statement will be given below.

To avoid the storage of any matrix, the recalculation of the elements of V should be very simple to avoid involved computations. For this reason the number of picture points is increased by a factor κ^2 , see fig. 4, where an example is given with $\kappa = 3$. One final picture point will be the mean value of the κ^2 surrounding picture points according to fig. 4. This expanded number of picture points are reconstructed without any low pass filtering, that means eq. (26) has been dropped. The elements of the matrix V for this expanded number of picture points are either zero or one according to whether the current picture element is situated in the strip or not. The summation of the κ^2 picture points to a final one can be interpreted as a replacement of the exact weighting factors according to eq. (28) by the hatched areas given in fig. 4.

In fig. 5 the convergence of the rms-error of the reconstructed picture of one artificial object is plotted versus the factor κ . Since the object and the necessary definition are identical with those of [5], they are not

repeated. But the remarkable result is that $\kappa = 3$ is sufficient to neglect the errors caused by the approximated weighting factors. The approximated weighting factors, see the hatched areas in fig. 4, yield the same results as when we restrict the admissible values of v_{ij} to a set of discrete values, such as

$$v_{ij} = \frac{1}{\kappa^2} \cdot \{0, 1, 2, \dots, \kappa^2\} \quad (30)$$

This gives the proof that the elements v_{ij} , unless they are zero, may be expressed by a number with only few bits, e.g. some three or four bits, as stated above.

IV. The influence of the finite detector width and the final modulation transfer function

Usually the detector will have a finite sensitive area, that means that $\omega(\xi)$ cannot be approximated by a delta function. This has necessarily to be the case in medical application as there is the necessity to detect as many X-ray quanta as possible to reduce the patient's dose rate. If the object fulfills the sampling theorem, stated above in eq. (7a), the result of a finite sensor width can be described as a filtering of the object with a filter function

$$\Omega(f) = \int_{-\frac{s}{2}}^{\frac{s}{2}} \omega(\xi) e^{-2\pi j f \xi} d\xi \quad (31)$$

and a subsequent sampling with a pointlike detector. Since the object does not fulfill the sampling restriction of eq. (7a), which will really be the case in most applications, the finite sensor sensitivity is a low pass filtering before the sampling process. Thus it is recommended to reduce the aliasing errors. If a constant sensitivity is assumed over the entire detector surface the resulting modulation transfer function (MTF) of the reconstruction algorithms will be

$$MTF(f) = \Omega(f) \cdot \bar{G}(f) \cdot G(f) = \left(\frac{\sin(\pi f s)}{\pi f s} \right)^2 G(f) \quad (32)$$

Here $G(f)$ is still an arbitrary function according to eq. (7).

In formula (32) the filtering process caused by the integration over a finite area, see eq. (26), has not been considered as it is an anisotropic one. Hence the display has an anisotropic behaviour as well, so if a rectangular mesh of picture points is displayed the anisotropic behaviour of the modulation transfer function is well matched to that of the display. The corresponding modulation transfer function can be found in [10], as

$$\frac{\sin(\pi f_x d)}{\pi f_x d} \cdot \frac{\sin(\pi f_y d)}{\pi f_y d} \quad (33)$$

Here f_x and f_y denote the spatial frequencies in the x and y direction, respectively. This yields the final modulation transfer function

$$MTF_{total}(f_x, f_y) = \frac{\sin(\pi f_x d)}{\pi f_x d} \frac{\sin(\pi f_y d)}{\pi f_y d} \left\{ \frac{\sin(\pi f s)}{\pi f s} \right\}^2 G(f) \quad (33a)$$

for the usage of eq. (26) and

$$MTF_{total}(f_x, f_y) = \left\{ \frac{1}{9} + \frac{2}{9} \cos(2\pi f_x \frac{d}{3}) + \frac{2}{9} \cos(2\pi f_y \frac{d}{3}) + \frac{4}{9} \cos(2\pi f_x \frac{d}{3}) \cos(2\pi f_y \frac{d}{3}) \right\} \left\{ \frac{\sin(\pi f s)}{\pi f s} \right\}^2 G(f) \quad (33b)$$

for an approximation according to the previous chapter with $\kappa = 3$. Eqs. (33a) and (33b) are only valid for $f \leq 0.5/s$ due to the undefined function of eq. (25).

V. The influence of different filter techniques

In the considerations above the function $G(f)$ is an arbitrary one. In the conventional convolution technique it is usually chosen according to eq. (8). SHEPP and LOGAN [6] chose a slightly altered version.

But there are a few good reasons to use a modified version. The first one is the fact that the sharp low pass filtering causes an overshoot at any sharp steps within the object. These overshoot artifacts can be reduced using a continuously decreasing filter function. The second reason to use an improved filter function is the possibility to reduce the reconstruction errors caused by aliasing, if an oversampled system is used, that means to use an upper frequency limit which is significantly below 0.5/s. A third reason which is considered in detail in [9] is the reduction of noise caused by the uncertainty of the measuring data.

To show the differences between different filter functions the following filter shapes have been considered.

1) Ideal low pass filter

$$G(f) = \begin{cases} 1 & \text{for } f \leq f_{limit} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (34)$$

$$a(\tau) = 2 f_{limit}^2 g(2\pi \tau f_{limit}); a(o) = f_{limit}^2 \quad (34a)$$

2) Cosine filter

$$G(f) = \begin{cases} \cos(\frac{\pi f}{f_{limit}}) & \text{for } f \leq f_{limit} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (35)$$

$$a(\tau) = f_{limit}^2 \{ g(\frac{\pi}{2} - 2\pi \tau f_{limit}) + g(\frac{\pi}{2} + 2\pi \tau f_{limit}) \} \quad (35a)$$

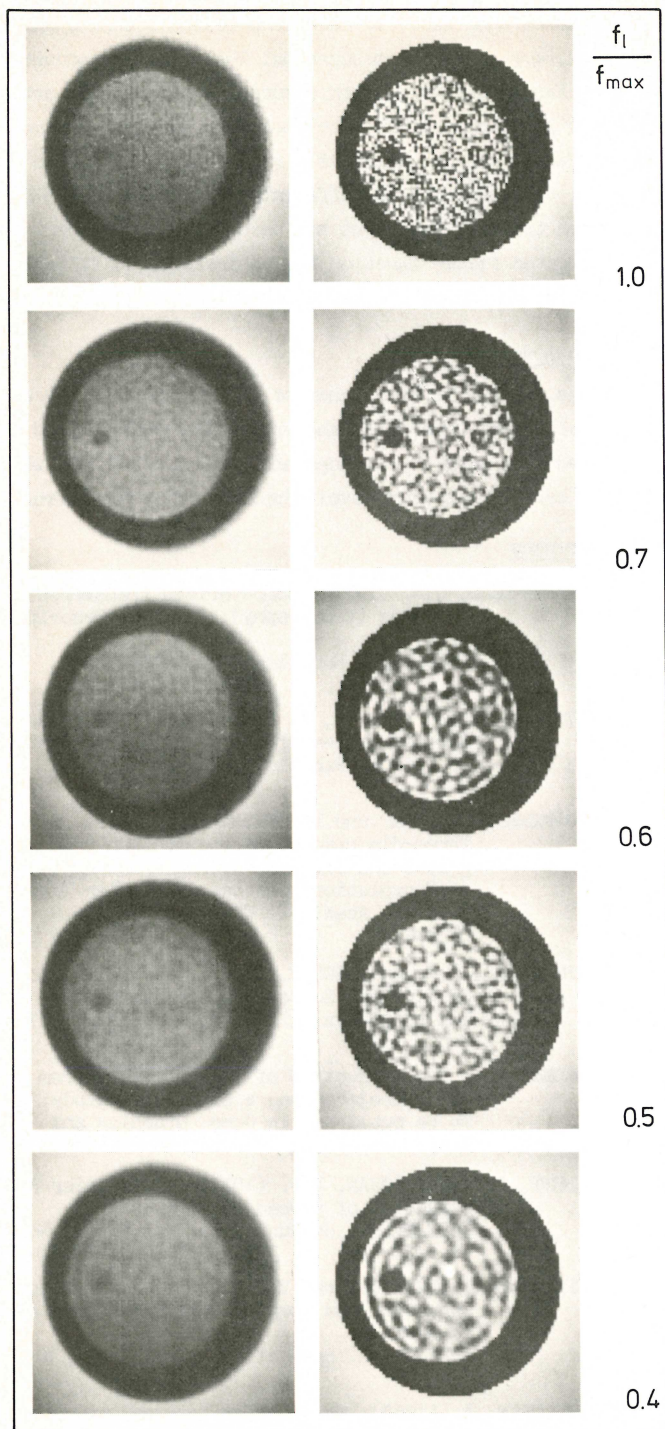
$$a(o) = \frac{4(\pi-2)}{\pi^2} f_{limit}^2$$

3) Cosine-square filter

$$G(f) = \begin{cases} \cos^2(\frac{\pi f}{f_{limit}}) & \text{for } f \leq f_{limit} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (36)$$

$$a(\tau) = \frac{f_{limit}^2}{2} \{ g(\pi + 2\pi \tau f_{limit}) + g(\pi - 2\pi \tau f_{limit}) + 2g(2\pi \tau f_{limit}) \} \quad (36a)$$

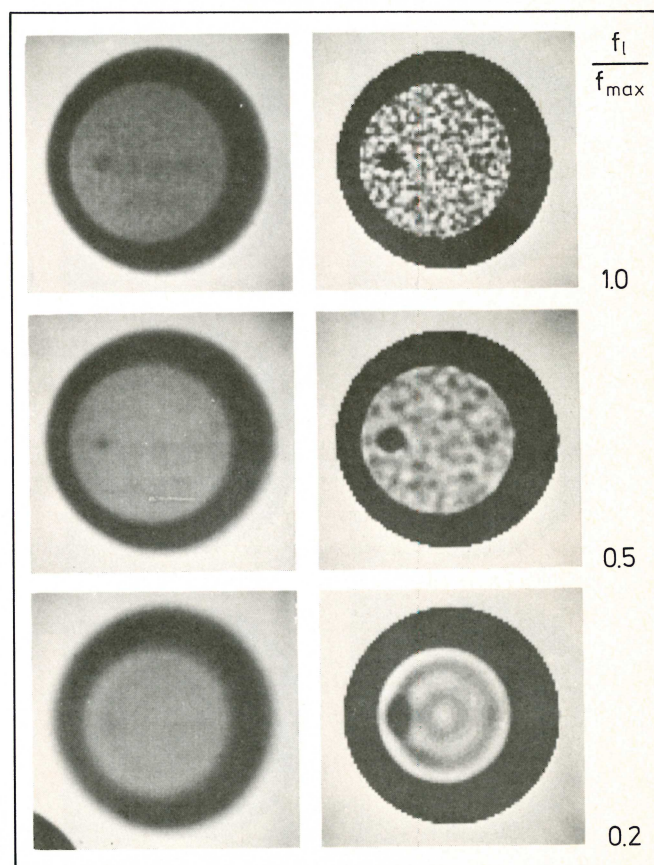
$$a(o) = (\frac{1}{2} - \frac{2}{\pi}) f_{limit}^2$$



and the detector width was equal to the picture element width. The added noise corresponds to a measurement of the projection values q_{kl} with an accuracy of approximately 0.4% for the ray paths which track the object. If this error is caused by quantum statistics in an X-ray application, this would require 62 500 quanta for each measured data. The display image elements have the same width as the detectors, that means $s = d$. The reconstruction has

Fig. 6 (links): Reconstruction with an inherent ideal low pass filtering with various upper frequency limits (f_{limit})
Left column: entire grey level range
Right column: expanded grey level range

Fig. 7 (unten): The same as Fig. 6 but with an inherent cosine filter



with

$$g(\tau) = \frac{\sin(\tau)}{\tau} - 0.5 \left\{ \frac{\sin(\tau/2)}{\tau/2} \right\}^2 \quad (37)$$

This selection was made, because for these functions the convolution coefficients, see eq. (7), can be evaluated analytically. To see the influence on the overshoot artifacts as well as on the noise the computer generated projections σ have been disturbed by an artificial noise by adding statistical numbers with a well defined rms-value. This was done also in [5] and as the model was identical and the same computer generated projection had been used, it is not necessary to repeat the details here. The object diameter was 80 times the width of one picture element

been made with 32 projections, a number which was found to be sufficient for neglecting the influence of the angular sampling.

As seen in the figures 6 to 8 the ideal low pass filter yields the most overshoot artifacts and the cosine-square filter the smallest. In all the displayed pictures the noise is no longer a "white noise". This is the result of the factor f in eq. (8) by which the higher frequencies of the initially white noise will be emphasized. This is a significant drawback as it conceals the visibility of the small details within the object. Parts of the picture are plotted with an expanded gray level scale. Due to the hardware used in the display only few gray levels remain

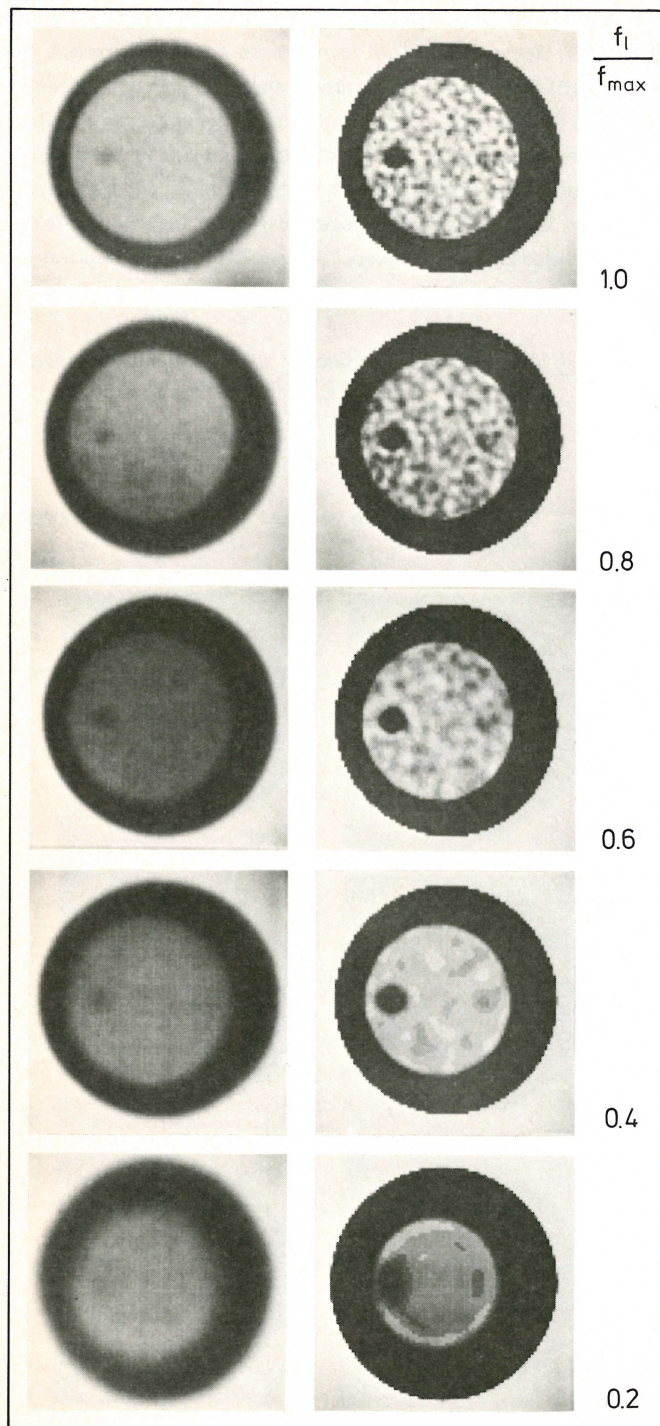


Fig. 8: The same as Fig. 6 but with an inherent cosine-square filter

for these pictures, in the displayed region from 0.39 to 0.42 only 8 gray levels instead of 256 for the entire range from - 0.12 to 0.994.

VII. Conclusion

Based on the convolution technique a matrix method has been presented for the reconstruction. To overcome the problem of interpolation between the sampling points of the projections a simple method has been tested. This technique is very simple and needs neither a tremendous amount of storage capacity nor involved calculations.

It can be used also for more complicated scanning geometries, e.g. a fan beam scanning. The resulting modulation transfer function had been deduced, including one arbitrary function which can be chosen by the user. For one artificial object, which is a rough approximation to a skull the influence of different arbitrarily chosen modulation transfer functions has been shown. From the investigated filter function the cosine-squared filtering is recommended for the reduction of overshoot artifacts.

Acknowledgement

Thanks are due to Mr. Wagner of PFH who drafted the artificial object, generated the projection values and helped with many discussions and to Mrs. Niethmann who take care of the gray level display of the reconstructions.

References

- 1 HOUNSFIELD, G.N. (1973): Computerized transverse axial scanning (tomography): Part. I. Description of System. Brit.J. of Radiology 46, 1016-1022
- 2 PAXTON, R. and AMBROSE, J. (1974): The EMI scanner. A brief review of the first 650 patients. Brit.J. of Radiology 47, 530-565
- 3 RAMACHANDRAN, G.N. and LAKSHMINARAYANAN, A.V. (1971): Three-dimensional Reconstruction from Radiographs and Electron Micrographs: Application of Convolutions instead of Fourier Transforms. Proc.Nat.Acad.Sci. USA, Vol. 68, No.9, 2236-2249
- 4 BRACEWELL, R.N. and RIDDLE, A.C. (1967): Inversion of Fan-Beam Scans in Radio Astronomy. The Astrophysical Journ., Vol. 150, 427-434
- 5 WAGNER, W.: Reconstruction of object layers from their X-ray projections, a simulation study. To be published in Comp. Graphics and Image Processing
- 6 SHEPP, L.A. and LOGAN, B.F. (1974): The Fourier Reconstruction of a Head Section. IEEE Trans. on Nucl.Sci., Vol.NS-21, No.3, 21-4
- 7 CHO, Z.H. (1974): General Views on 3-D Image Reconstruction and Computerized Transverse Axial Tomography. IEEE Trans. on Nucl.Sci., Vol.NS-21, No.3, 44-7
- 8 PAPOULIS, A. (1962): The Fourier Integral and its Applications. McGraw-Hill Book Company
- 9 KOWALSKI, G. (1976): Reconstruction of objects by means of their projections. The influence of measurement errors on the reconstruction. IEEE Trans. on Nucl.Sci., Vol.NS-24, No.1
- 10 GOODMAN, J.W. (1968): Introduction to Fourier Optics. McGraw-Hill Book Company

Anschrift des Verfassers:

Dr. G. Kowalski
Philips GmbH
Forschungslaboratorium Hamburg
Vogt-Kölln-Str. 30
Postfach 54 08 40
2000 Hamburg 54

Die Erfassung des Herzschlagvolumens mit Hilfe einer computergesteuerten Patientenüberwachungseinheit

Von E. Freye

Zusammenfassung

Ausgehend von dem fundamentalen Konzept zur Messung des Herzschlagvolumens mit Hilfe des expiratorischen pCO_2 nach KIM, RAHN und FARHI erfolgt die Ableitung des "momentanen Blut-Gas-Austauschquotienten" R und des Schlagvolumens mit Hilfe der Expirationsgase. Die mathematische Beschreibung der Massenaustauschprozesse, die in diesem System stattfinden, geht von der Voraussetzung aus, daß Veränderungen in der alveolären Gaszusammensetzung innerhalb einer Zeitspanne von dem kontinuierlichen Gasaustausch mit dem Blut herrühren. Expiratorische Gasproben repräsentieren somit Veränderungen in der alveolären Gaszusammensetzung. Per Computerprogramm werden die alveolären Gasveränderungen aus der expiratorischen Gaszusammensetzung durch kurvenlineare Regression errechnet. Hierdurch sind mögliche Fehlerquellen (Ventilations-Perfusions-Störungen etc.) berücksichtigt worden.

Summary

The deviation of the instantaneous blood-gas exchange ratio and cardiac output from the analysis of expired gas is based on an extension of the fundamental work of KIM, RAHN, and FARHI. The mathematic description of the mass transfer processes occurring in the respiratory system assumes that changes in the composition of aveolar air with time result from continuing gas exchange with the blood, and expiratory samples represent changes in alveolar gas composition as a whole.

With the aid of a computer program alveolar gas-changes are computed by means of the curve-linear regression from the expiratory gas concentration. With this arrangement abnormal conditions which most frequently affect respiratory behaviour (e.g. shunts, ventilation-perfusion ratio inequality etc.) are taken into account.

Einleitung

Das Problem der nichtinvasiven Bestimmung des HZV (Herzzeitvolumens) ist von vielen Untersuchern schon angegangen worden, wobei die Technik des pulmonalen Transportes löslicher Gase (z.B. Acythylen) angewandt wurde [1], die Rückatmung eines spezifischen Gasgemisches [2-4] während einer zeitlich fest bestimmten respiratorischen Phase [5-7], sowie die Methodik des Atemanhaltens [8-9] zur Anwendung kam.

Die genannten Methoden erwiesen sich jedoch in der Praxis und für den Routinegebrauch als ungenügend. Im Jahre 1963 haben erstmals KIM, RAHN und FARHI [10] eine Methodik publiziert, die sowohl die venöse als auch die arterielle Bestimmung des Partialdrucks von CO_2 durch die Analyse eines einzigen etwas verlängerten Expirationszyklus während der normalen Respiration ermöglicht. Im folgenden soll, auf der Arbeit von KIM, RAHN und FARHI [11] basierend, jedoch von den Arbeiten anderer Untersucher theoretisch abweichend [12,13], die mathematische Ableitung des Blut-Gas-Verteilungsquotienten R und in weiterer Folge die Bestimmung des Herzschlagvolumens entwickelt werden. Die zu beschreibende Methodik braucht zu ihrer Anwendung nicht viel Zeit, da eine vollständige Bestimmung aus einem einzigen Atemzug während der Expiration und seiner Gasanalyse durchgeführt werden kann. Wir gehen dabei von der

Hypothese aus, daß Vorgänge, die außerhalb eines Systems gemessen werden können, Informationen über Vorgänge innerhalb des Systems selbst geben. Das Modell ist einfach gehalten, vernachlässigt lokale Einwirkungen und bedarf der Berücksichtigung abnormer Verhältnisse, die das respiratorische System beeinflussen (Ventilations-Perfusions-Störungen usw.).

Die Bestimmung des Herzschlagvolumens aus einem einzigen Atemzug (theoretische Überlegungen)

Das Herzschlagvolumen ist durch die Fick'sche Gleichung definiert:

$$(1) \quad \dot{Q} = \dot{V}bCO_2 / (\bar{C}vCO_2 - CaCO_2)$$

oder anders ausgedrückt:

$$(2) \quad \dot{Q} = \dot{V}bO_2 / (CaO_2 - \bar{C}vO_2)$$

Hierbei bedeutet:

\dot{Q} = Herzschlagvolumen

$\dot{V}bCO_2$ = die Flowrate von CO_2 zwischen Blut und Alveolen (CO_2 -Produktion pro Zeiteinheit)

$\bar{C}vCO_2$ = CO_2 -Konzentration im venösen Blut

$\dot{V}bO_2$ = Flowrate von O_2 zwischen Alveolen und Blut

$\bar{C}vO_2$ = O_2 -Konzentration im venösen Blut

$\dot{V}bCO_2$ = Flowrate von CO_2 zwischen Blut und Alveolen
(CO_2 -Austausch pro Zeiteinheit zwischen Blut-
Alveolen)

$\dot{V}eCO_2$ = Flowrate von CO_2 in der Expirationsluft
(CO_2 -Menge pro Zeiteinheit in der Expiration)

Anders geschrieben lautet es dann:

$$(13) \quad FaCO_2(t) \cdot Va(t) = C + \int_0^t \dot{V}bCO_2 \, dt - \int_0^t FaCO_2(t) \cdot \dot{V}e \, dt$$

Hierbei bedeuten:

$FaCO_2$ = CO_2 -Konzentration in den Alveolen

Va = Alveolarvolumen

$\dot{V}e$ = Expiratorische Flowrate (Expirationsvolumen
pro Zeiteinheit)

Durch Umsetzen erhält man:

$$(14) \quad \int_0^t \dot{V}bCO_2 \, dt = FaCO_2(t) \cdot Va(t) + \int_0^t FaCO_2(t) \cdot \dot{V}e \, dt - C$$

Die Gleichung wird jetzt als Funktion der Zeit differenziert. Unter Berücksichtigung der allgemeinen Ableitungsregeln gilt, daß eine Summe von Funktionen gliedweise abgeleitet werden darf, ein konstanter Summand beim Ableiten wegfällt und die Differentiation die Umkehrung der Integration ist:

$$(15) \quad \dot{V}bCO_2 = dFaCO_2/dt \cdot Va + FaCO_2 \cdot \dot{V}a + FaCO_2 \cdot \dot{V}e$$

Indem die letzte Gleichung vereinfacht geschrieben wird, erhält man:

$$(16) \quad \dot{V}bCO_2 = dFaCO_2/dt \cdot Va + FaCO_2(\dot{V}a + \dot{V}e)$$

Für Sauerstoff gilt, daß sein Volumen zur Zeit t in den Alveolen folgenden Wert beträgt:

$$(17) \quad VaO_2(t) = K - \int_0^t \dot{V}bO_2 \, dt - \int_0^t \dot{V}eO_2 \, dt$$

Hierbei bedeuten:

VaO_2 = Volumen von O_2 im Alveolarraum

K = Konstante, die darauf hinweist, daß schon vor der Bestimmung sich ein konstantes Volumen an O_2 im Alveolarraum befand.

$\dot{V}bO_2$ = Flowrate von O_2 zwischen Alveolen und Blut
(Austausch pro Zeiteinheit)

$\dot{V}eO_2$ = Flowrate von O_2 in der Expirationsluft
(O_2 -Menge pro Zeiteinheit)

Anders geschrieben lautet es dann:

$$(18) \quad FaO_2(t) \cdot Va(t) = K - \int_0^t \dot{V}bO_2 \, dt - \int_0^t FaO_2(t) \cdot \dot{V}e \, dt$$

Hierbei bedeuten:

FaO_2 = O_2 -Konzentration in den Alveolen

Va = Alveolarvolumen

$\dot{V}e$ = Expiratorische Flowrate (Expirationsvolumen pro Zeiteinheit)

Durch Umsetzen erhält man:

$$(19) \quad - \int_0^t \dot{V}bO_2 \, dt = FaO_2(t) \cdot Va(t) + \int_0^t FaO_2(t) \cdot \dot{V}e \, dt - K$$

Die Gleichung wird jetzt unter Berücksichtigung der allgemeinen Ableitungsregeln als Funktion der Zeit differenziert und vereinfacht geschrieben:

$$(20) \quad -\dot{V}bO_2 = dFaO_2/dt \cdot Va + FaO_2(\dot{V}a + \dot{V}e)$$

Da für Stickstoff (N_2) zur Zeit t die gleichen Bedingungen gelten wie für Sauerstoff (O_2), kann unter Umgehung der Zwischenschritte die Flowrate von N_2 zwischen Alveolen und Blut (Stickstoffaufnahme des Blutes pro Zeiteinheit = $\dot{V}bN_2$) gleich wie folgt geschrieben werden:

$$(21) \quad -\dot{V}bN_2 = dFaN_2/dt \cdot Va + FaN_2(\dot{V}a + \dot{V}e)$$

Hierbei bedeuten:

FaN_2 = N_2 -Konzentration in den Alveolen

Va = Alveolarvolumen

$\dot{V}e$ = Expiratorische Flowrate (Expirationsvolumen pro Zeiteinheit)

Es kann angenommen werden, daß N_2 im Blut relativ unlöslich ist, bzw. der Volumeneinstrom von N_2 aus den Alveolen in das Blut im Vergleich mit dem Volumeneinstrom von O_2 bzw. Volumenausstrom von CO_2 während des Expirationszyklus vernachlässigt werden kann. Es gilt dann:

$$(22) \quad -\dot{V}bN_2 = 0$$

Indem jetzt Gleichung 26 in Gleichung 25 eingesetzt wird, erhält man bei gleichzeitiger Division durch FaN_2 und Umsetzen:

$$(23) \quad -(\dot{V}a + \dot{V}e) = dFaN_2/dt \cdot (Va/FaN_2)$$

Es gilt jedoch:

$$(24) \quad FaN_2 = 1 - FaCO_2 - FaO_2$$

Die Gleichung wird jetzt als Funktion der Zeit differenziert:

$$(25) \quad dFaN_2/dt = -(dFaCO_2/dt + dFaO_2/dt)$$

Indem jetzt Gleichung 24 und Gleichung 25 in Gleichung 23 eingesetzt wird, erhält man:

$$(26) \quad (\dot{V}a + \dot{V}e) = (dFaCO_2/dt + dFaO_2/dt) \cdot (Va) / (1 - FaCO_2 - FaO_2)$$

Indem Gleichung 26 in Gleichung 16 eingesetzt wird, erhält man:

$$(27) \quad \dot{V}bCO_2 = dFaCO_2/dt \cdot Va + FaCO_2(dFaCO_2/dt + dFaO_2/dt) / (Va(1 - FaCO_2 - FaO_2))$$

Indem jetzt Gleichung 26 in Gleichung 20 eingesetzt wird, erhält man:

$$(28) \quad -\dot{V}bO_2 = dFaO_2/dt \cdot Va + FaO_2(dFaCO_2/dt + dFaO_2/dt) / (Va(1 - FaCO_2 - FaO_2))$$

Da der "momentane Blut-Gas-Austausch-Quotient" aus Gleichung 3 definiert wird als

$$R_b = V_b \text{CO}_2 / V_b \text{O}_2$$

und indem Gleichung 27 und Gleichung 28 in Gleichung 3 eingesetzt werden, erhält man:

$$(29) \quad R_b = - (d\text{FaCO}_2/dt - d\text{FaCO}_2/dt \cdot \text{FaO}_2 + d\text{FaO}_2/dt \cdot \text{FaCO}_2) : (d\text{FaO}_2/dt - d\text{FaO}_2/dt \cdot \text{FaCO}_2 + d\text{FaCO}_2/dt \cdot \text{FaO}_2)$$

Aus dieser Formel wird ersichtlich, daß der momentane Blut-Gas-Austauschquotient (R_b) notwendig zur weiteren Bestimmung des Herzschlagvolumens sich leicht aus den alveolaren Konzentrationen von O_2 und CO_2 - ohne Umrechnung auf die jeweiligen Partialdrucke - bestimmen läßt.

Praktisches Vorgehen bei der expiratorischen Datensammlung durch ein computergesteuertes Monitor-System zur Berechnung des Herzschlagvolumens

Die respiratorische Meßapparatur, die bei der nichtinvasiven Bestimmung des Herzschlagvolumens benutzt wird, ist ein Teil eines "computergesteuerten Patienten-Überwachungssystems" [14], wobei ein IBM-1800 Datensammel- und Kontrollsystem benutzt wird (Abb. 2). Der Patient atmet durch einen aufgeheizten Fleisch-Pneumotachographen (Abb. 3), welcher an einen Statham PM 5 Differentialdruckmesser sowie ein Massenspektrometer (Perkin-Elmer) angeschlossen ist. Analoge Signale vom Druckwandler werden alle 10 Minuten gesammelt und aufgezeichnet. Die Analysenfrequenz beträgt 62 1/2 Punkte pro sec über einen Zeitraum von 30 sec, wobei durch den Druckabfall im Pneumotachographen die Luftstromgeschwindigkeit (Flow) in der Expirationsphase durch Integration erfaßt wird. Expirationsflow und Partialkonzentrationen von O_2 und CO_2 in der Ausatemluft werden auf einer IBM 1810 Datenplatte gespeichert. Obgleich jede Gasprobe, die an der Mundöffnung während der Expiration gemessen, die Gaszusammensetzung in der Lunge aus einer vorangegangenen Zeit repräsentiert, ergeben doch die Kurven der expiratorischen O_2 - und CO_2 -Konzentrationen

nen im Verhältnis zur Zeit, so wie sie an der Mundöffnung gemessen werden, ein verzerrtes Bild von den Gaszusammensetzungen in den Alveolen.

Dies liegt in der Tatsache begründet, daß die Zeit, in der Gas von der Lunge bis zur Mundöffnung transportiert wird, abhängig ist vom Expirationsflow und dem Volumen des Totraumes, die jede Gasprobe passieren muß. Um jedoch die genauen Kurvenverläufe für CO_2 und O_2 , wie sie in den Alveolen stattfinden, zu bestimmen, werden die rohen, an der Mundöffnung gemessenen Daten, nachdem sie den jeweiligen Veränderungen im Expirationsflow und Totraumvolumen entsprechend korrigiert worden sind, erneut bestimmt.

Dies geschieht mit Hilfe einer modifizierten Formel der Bohr'schen Gleichung für den respiratorischen Totraum. Computeralgorithmen bestimmen den Totraum aus der Formel:

$$V_d = V_e (x - y) / x$$

wobei

V_d = Totraum

V_e = Expirationsvolumen

x = end-expiratorische CO_2 -Konzentrationen

y = mittlere expiratorische CO_2 -Konzentrationen bedeuten.

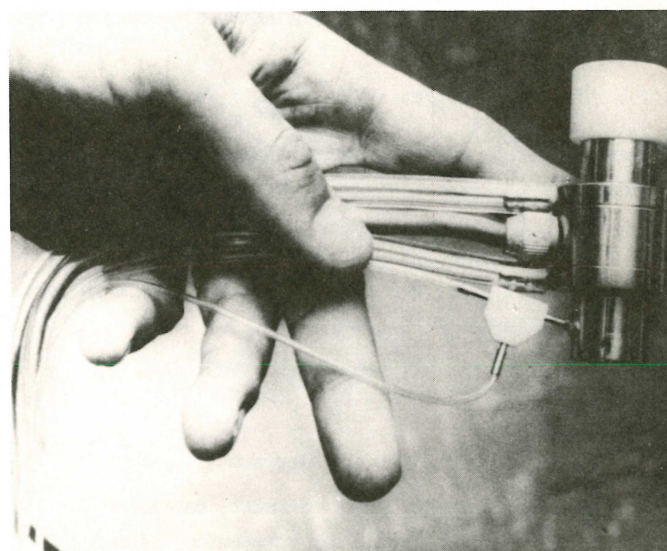


Abb. 2 (links): Diagrammatische Darstellung des Monitorsystems zur kontinuierlichen respiratorischen Überwachung

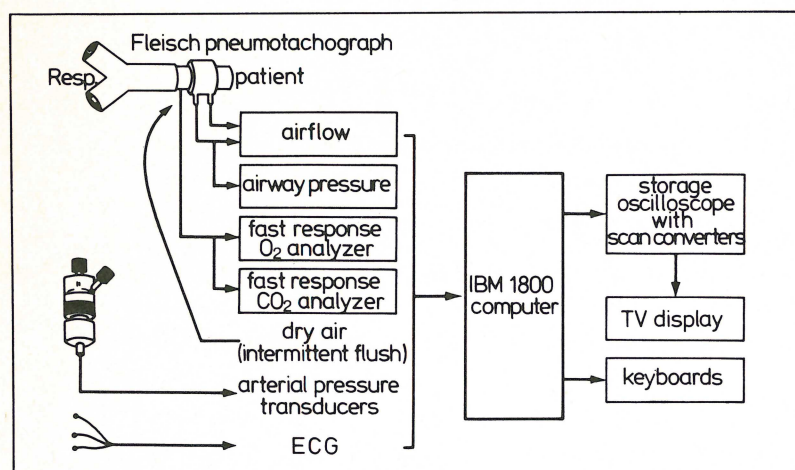


Abb. 3 (oben): Der modifizierte Fleisch-Pneumotachograph. Von links nach rechts sind folgende Schläuche zu differenzieren:

1. Druckmeßschlauch hinter den kapillaren Röhren
2. Elektrisches Leitungskabel zum Heizelement
3. Druckmeßschlauch vor den kapillaren Röhren
4. Schlauch zur Entnahme der Gasprobe in der Expirationsluft
5. Schlauch zum Durchströmen mit warmer Luft, um die vorherige Gasprobe aus Schlauch 4 herauszudrücken

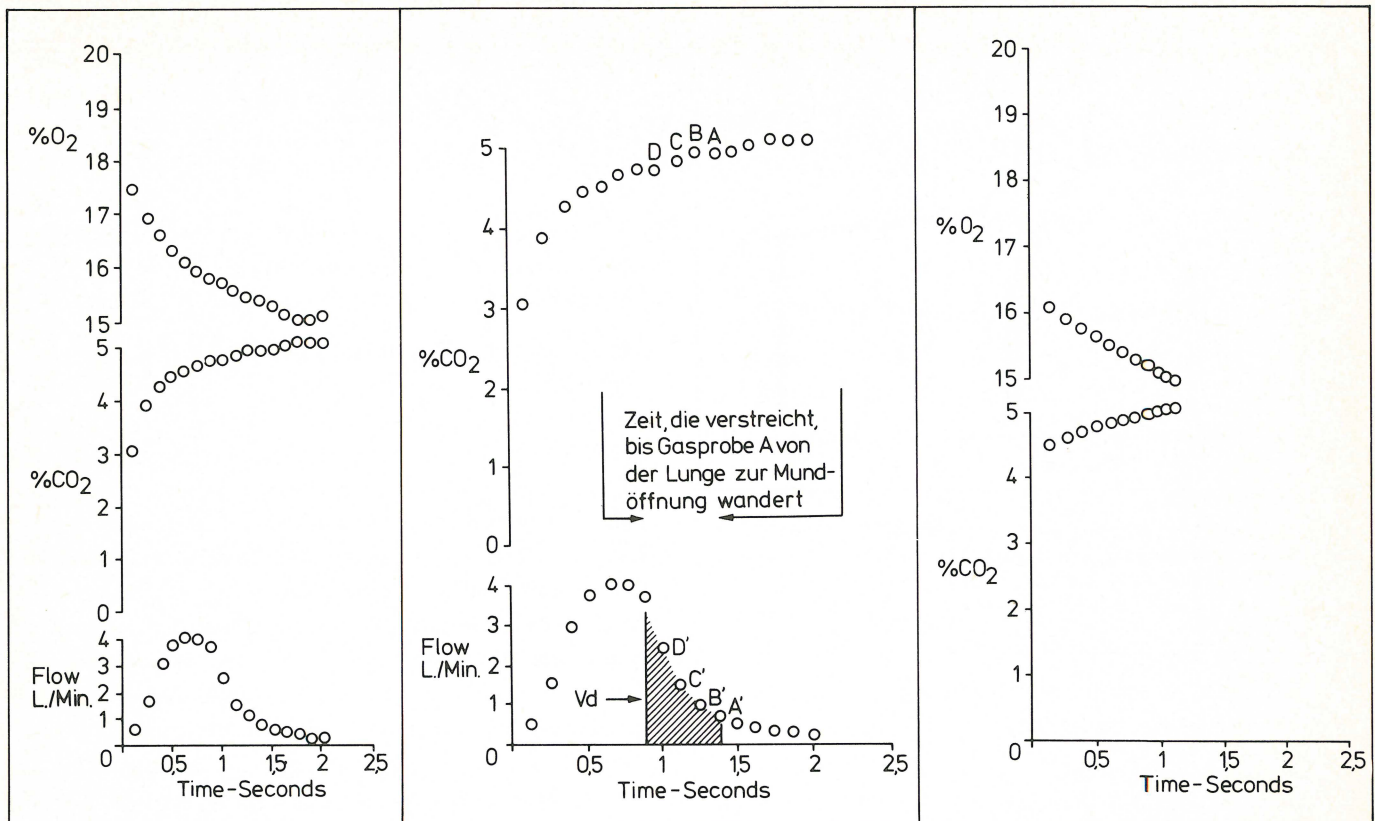


Abb. 4 (links): Typische Datenaufzeichnung für den exspirationsflow (untere Kurve), sowie expiratorische CO_2 -Anreicherung (mittlere Kurve) und O_2 -Abnahme (obere Kurve) im Verhältnis zur Zeit, wie sie an der Mundöffnung gemessen werden.

Abb. 5 (Mitte): Expirationsflow und CO_2 -Anreicherung im Verhältnis zur Zeit. Das gestrichelte Gebiet unterhalb der Atemflowkurve entspricht in seinem Integral dem Totraumvolumen. Auf der Abszisse zeigt das gestrichelte Gebiet die Zeit an, in der Gasprobe A von der Lunge zur Mundöffnung gelangt ist.

Abb. 6 (rechts): Die nach Totraumvolumen und Expirationsflow korrigierten Datenpunkte für CO_2 -Anreicherung und O_2 -Abnahme, wie sie sich in den Alveolen darstellen.

Aus Abb. 4 wird ersichtlich, wie sich die Daten für die an der Mundöffnung gemessene expiratorische CO_2 - und O_2 -Konzentration sowie dem Atemflow verhalten. Die Datenpunkte A und A' korrespondieren zeitlich auf der CO_2 - und Atemflowkurve (Abb. 5). Indem nun von dem Punkt A, an dem die CO_2 -Gasprobe an der Mundöffnung gemessen wurde, über die ganze Kurve hinweg rückintegriert wird, bis das Integral über dem Atemflow gleich dem errechneten Totraumvolumen entspricht (angezeigt durch das gestrichelte Gebiet auf Abb. 5), bedeutet die Zeitspanne unter dem gestrichelten Gebiet die Zeit, die verstreicht, bis Gasprobe A von der Lunge bis zur Mundöffnung gelangt ist. Indem nun diese Transportzeit von dem Zeitpunkt subtrahiert wird, an dem die Gasprobe A an der Mundöffnung gemessen wurde, kann man die Zeit bestimmen (und damit auch die jeweilige Gaskonzentration), zu der sich Gasprobe A noch in der Lunge befand. Der gleiche Prozeß, über die Atemflowkurve rückzuintegrieren, kann für alle anderen Punkte B,

C, D usw. angewendet werden. Dieser Prozeß läuft solange ab, bis alle Datenpunkte der CO_2 -Gasmessung korrespondierende Zeiten erhalten haben, in denen sich die Gasprobe noch in der Lunge befand. In der Praxis wird dieses Vorgehen sowohl für CO_2 als auch für O_2 -Kurven angewandt. Die Datenpunkte von Abb. 4 sind nach der erfolgten Korrektur in Abb. 6 erneut aufgezeichnet worden. Die eigentliche Berechnung erfolgt mit Hilfe der Methodik der kurvenlinearen Regression unter Zuhilfenahme des Computers und Benutzung der Formel:

$$X = AY^2 + BY + C$$

Hierbei bedeutet:

X = die Zeit, die rückintegriert werden muß

Y = O_2 - bzw. CO_2 -Datenpunkte

A, B und C sind Koeffizienten einer Parabel. Des weiteren muß dann die erste Ableitung für die Funktionen $d\text{PaCO}_2/dt$ und $d\text{PaO}_2/dt$ errechnet werden, damit sie später in Gleichung 29 zur Bestimmung von R_b eingesetzt werden können.

Jeder PaCO_2 -Wert wird im Verlauf der weiteren Berechnung von \dot{Q} in seinen jeweiligen Partialdruck umgewandelt ($\text{PaCO}_2 = \text{FaCO}_2 \cdot \text{Atmosphärendruck}$), worauf durch den Computer eine Gerade mit Hilfe der Datenpunkte PaCO_2 in Abhängigkeit von R_b bestimmt wird. Die erste Ableitung der Funktion $d\text{PaCO}_2/dR_b$ wird schließlich dazu benutzt, um das Herzschlagvolumen \dot{Q} in Gleichung 11 zu errechnen (Abb. 7). Da man im allgemeinen am mittleren Herzschlagvolumen interessiert ist, wird in der Praxis zur Bestimmung von $\dot{V}\text{O}_2$ (= der Flowrate von O_2 zwischen Alveolen und Blut = Sauerstoffverbrauch) der mittlere Sauerstoffverbrauch

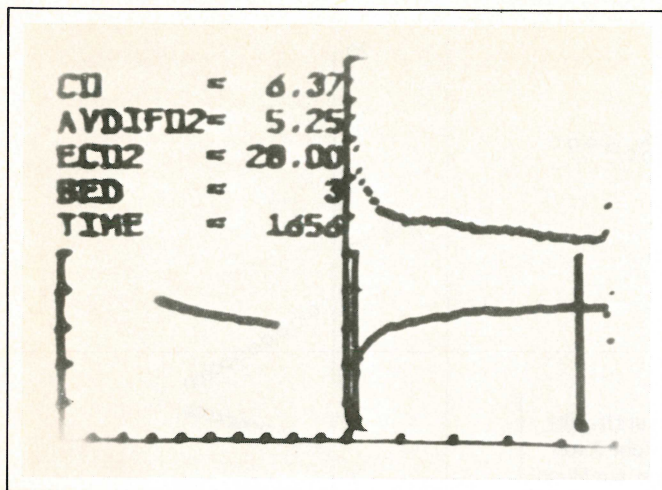


Abb. 7: Das Herzschlagvolumen, wie es der Computer auf dem Fernsehmonitor darstellt.

Bedeutung der Symbole:

CO = Herzschlagvolumen
 AVDIF02 = art.-venöse O₂-Differenz
 ECO2 = abgeatmete CO₂-Menge
 BED = Patientenbett No
 TIME = Uhrzeit der Bestimmung

Linkes Koordinatensystem:

Abszisse = Rb
 Ordinate = PaCO₂

Rechtes Koordinatensystem:

Abszisse = Zeit in sec
 Ordinate = CO₂-Konzentration (Untere Kurve) und
 CO₂-Abnahme (Obere Kurve)

über eine Minute hinweg bestimmt. Hierzu wird die Differenz von in- zu expiratorischer O₂-Konzentration über den Zeitraum von 30 sec hinweg errechnet und für 1 Minute extrapoliert. Nach erfolgter Berechnung kann dann auch der Zähler in Gleichung 11 eingesetzt werden.

Diskussion

Die nicht-invasive Methode, das Herzschlagvolumen mit Hilfe der expiratorischen Gase zu bestimmen, kann als Alternative zu den Direktmethoden angesehen werden. Unter Berücksichtigung seiner einfachen Handhabung hat das besprochene Verfahren zweifellos eine gewisse Attraktivität: es führt zu keiner Belästigung des Patienten, es benötigt keine Blutgasanalysen und es ist schließlich sehr schnell durchführbar. Die Anwendung ist jedoch durch gewisse Voraussetzungen begrenzt:

1. Gleichmäßige Sättigung des Pulmonal-arteriellen Blutes
2. Homogenität der alveolären Gase
3. Linearität der CO₂-Dissoziationskurve, und
4. Relative Unlöslichkeit von N₂ im Blut.

Die gleichbleibende Sättigung des Pulmonal-arteriellen Blutes:

Die Methode verlangt, daß unter steady-state-Bedingungen \bar{CvCO}_2 (d.h. die mittlere CO₂-Konzentration im venösen Blut) und \bar{CvO}_2 (d.h. die mittlere O₂-Konzentration im venösen Blut) während der Gasanalyse einer einzigen Ex-

spiration sich nicht grundlegend verändern. Für die Praxis gilt, daß die Bedingungen einer gleichmäßigen Sättigung eingehalten werden, da die Zeit für eine Rezirkulation 3-10 mal länger ist als die Zeit, die für die Expiration benötigt wird. Sogar in Fällen körperlicher Anstrengung ist dies eine ziemlich zuverlässige Annahme, da Zusammensetzungen des alveolären Gasgehaltes schneller vonstatten gehen und die Atemzüge im Verhältnis zur Rezirkulation kürzer werden.

Homogenität der alveolären Gase:

Änderungen in der expiratorischen Gaszusammensetzung werden einer asynchronen bzw. sequentiellen Entleerung von Alveolen mit unterschiedlicher Gaszusammensetzung zugeschrieben. Der Beweis für diese Interpretation beruht auf der Beobachtung, daß abgeatmete Gase unregelmäßige Expirationskurven für die CO₂-Konzentration aufweisen. In der vorliegenden Studie konnten solche Phänomene ebenfalls beobachtet werden. Dies trat besonders in Erscheinung, wenn die rohen Daten an der Mundöffnung gemessen und in Abhängigkeit von der Zeit aufgezeichnet wurden. Sofern bei Anwendung dieser Methode die rohen Daten nach Berücksichtigung der Veränderungen im Expirationsflow und im Totraumvolumen korrigiert waren, verschwanden die Unregelmäßigkeiten in den Kurven der abgeatmeten Gase fast vollständig. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß Veränderungen in der alveolären Gaszusammensetzung zeitliche Änderungen einer homogenen alveolären Gasphase reflektieren und keine asynchrone Entleerung von Alveolen. Diese Ergebnisse entsprechen dem Modell eines "zusammengesetzten Alveolarraumes", wo mehrere kleine Alveolarabteile als ein großer zusammengesetzter Alveolarraum bezüglich des Gasaustausches angesehen werden können. Auch andere Untersucher [4] konnten nachweisen daß, obgleich die verschiedensten Lungenabschnitte des Menschen ein weitgefächertes Ventilations-Perfusions-Verhältnis zeigten, bezüglich der expiratorischen Gaszusammensetzung jedoch ihr Anteil in konstanten Verhältnissen abgegeben wurde.

Linearität der CO₂-Dissoziationskurve:

So lange wie sich die Analyse im normalen physiologischen Bereich für PCO₂ zwischen 30 und 60 mmHg bewegt, ist der Fehler, daß keine Linearität vorliegt, sehr gering. Eine Verschiebung der Kurve nach oben oder nach unten spielt keine Rolle, da nur der Anstiegswinkel interessiert. Wie KIM schon festgestellt hat [10], ist eine Veränderung des Neigungswinkels seltener zu beobachten als ursprünglich angenommen wurde. Keine oder nur eine geringe Veränderung des Anstiegswinkels wird durch Pufferbasen-Retention bzw. deren Verlust und Veränderungen im Plasmaproteingehalt hervorgerufen. Der einzige wichtige Faktor von Bedeutung ist der Gehalt an Hämoglobin im Blut. Unter ungünstigen Bedingungen wie z.B. in großen Höhen, wo neben dem niedrigen pO₂ eine chronische Hyperventilation zu einem niedrigen pCO₂ führt, ist die Methodik mit einem zu großen Fehler behaftet.

Unlöslichkeit von N_2 im Blut:

Um die Gleichung für Rb, dem momentanen Blut-Gas-Austausch-Quotienten, aufzulösen, war die Voraussetzung von Bedeutung, daß der Austausch von N_2 zwischen Alveolen und Blut ($\dot{V}bN_2$) gleich 0 ist. Um genau zu sein, würde ein stetiger Anstieg von pN_2 in den Alveolen eine Diffusion von N_2 aus den Lungen in das Blut zur Folge haben. Der Verlust an N_2 ist jedoch sehr gering, da ein niedriger Löslichkeitsquotient vorliegt (1.3 Vol% pro 1 atü pN_2). Während einer normalen Expiration würden ungefähr 0.1 ml N_2 verloren gehen. Bei einer Lunge von 4 Litern ist dies sicherlich ein zu vernachlässigender Wert.

Das beschriebene analytische Vorgehen setzt voraus, daß die Gaszusammensetzung in den Pulmonalkapillaren identisch ist mit der Zusammensetzung in den Alveolen. Dies kann nur angenommen werden, wenn kein CO_2 im Lungengewebe während der Expiration zurückgehalten wird. Wird jedoch ein Teil des CO_2 , welches das Blut verläßt, im Lungengewebe gespeichert, muß der "momentane Blut-Gas-Austausch-Quotient" R des alveolären Gases während der Expiration kleiner sein als der des Blutes. Da die Speicherkapazität des Lungengewebes (ohne Blut) ziemlich groß ist [15], würde dies eine erkennbare Wirkung auf die Berechnung von R ausmachen. Es kann jedoch mit schnellen Gasveränderungen gerechnet werden, so daß man annehmen kann, daß nur das Gewebe, welches in unmittelbarem Kontakt mit Blut und Gas gerät, den zyklischen Veränderungen im pCO_2 ausgesetzt ist, während das peribronchiale Gewebe und die interstitiellen Elemente, die den größten Teil der Lungenmasse ausmachen, erst auf viel größere Schwankungen im pCO_2 reagieren. Das entblutete Lungengewebe bindet ungefähr 0.2 ml/100 g für jeden Anstieg von 1 mmHg im pCO_2 [15]. 15% des kapillaren Blutvolumens entfällt auf die Blut-Gas-Phase in der Lunge, wobei die restlichen 85% des kapillaren Blutvolumens auf den restlichen Körper entfallen [16]. Somit beträgt das Gesamtvolumen von CO_2 , welches von den Kapillarwänden der Lunge aufgenommen wird, ungefähr 0.04 ml/mmHg pCO_2 -Anstieg. Beträgt das Alveolarvolumen 3000 ml, wird der Wechsel im CO_2 -Gehalt etwas mehr als 4 ml/mmHg pCO_2 ausmachen. Man kann also annehmen, daß das Binden und Freisetzen von CO_2 an der Blut-Gas-Schranke in der Lunge den Blut-Gas-Austausch-Quotienten um weniger als 1% beeinflusst. Obgleich dies eine grobe Schätzung darstellt, würden auch bei einer Verdoppelung oder Verdreifachung des Faktors, der die Teilnahme des Lungparenchyms am Gasaustausch beinhaltet, die Ergebnisse kaum beeinflusst werden.

Literaturverzeichnis

- [1] BUTLER, J. (1965): Measurement of cardiac output using soluble gases. In: Handbook of Physiologie. Respiration II, 1489
- [2] CAMPBELL, E.J.W., HOWELL, J.B.L. (1960): Simple rapid methods of estimating arterial and mixed venous pCO_2 . Brit.Med.J. 1, 458
- [3] CERETELLI, P., CRUZ, J.C., FARHI, L.E., RAHN, H. (1966): Determination of mixed venous O_2 and CO_2 tensions and cardiac output by a re-breathing method. AMRL-TDR-63-103 (II), Wright-Patterson AFB, Ohio, 160
- [4] JENERUS, R., LUNDIN, C., THOMPSON, D. (1963): Cardiac output in healthy subjects determined with a CO_2 rebreathing method. Acta Physiol.Scand. 59, 390
- [5] CERETELLI, P., SIKAND, R., FARHI, L.E. (1966): Readjustments in cardiac output and gas exchange during onset of exercise and recovery. J.Appl.Physiol. 21, 1345
- [6] DOUGLAS, C.G., HALDANE, J.S. (1922): The regulation of the general circulation in man. J.Physiol.London 56, 69
- [7] DEFARES, J.G. (1961): New indirect Fick procedure for the determination of cardiac output. Nature 192, 760
- [8] DUBOIS, A.B. (1952): Alveolar CO_2 and O_2 during breath holding, expiration and inspiration. J.Appl.Physiol. 5, 1
- [9] KNOWLES, J.H., NEWMAN, W., FENN, W.O. (1960): Determination of oxygenated mixed venous blood CO_2 tension by a breath holding method. J.Appl.Physiol. 15, 225
- [10] KIM, T.S., RAHN, H., FARHI, L.E. (1963): Estimation of true venous and arterial pCO_2 and cardiac output by gas analysis of a single breath. AMRL-TDR-63-103, Wright-Patterson AFB, Ohio, 1, 58
- [11] KIM, T.S., RAHN, H., FARHI, L.E. (1966): Estimation of true venous and arterial pCO_2 by gas analysis of a single breath. J.Appl.Physiol. 21, 1338
- [12] BICKEL, R.G., DIENER, C.F., BRAMMEL, H.L. (1970): An analog computer program for cardiac output in humans using mass spectrometer analysis of expired air. Aerospace Med. 41, 203
- [13] GILBERT, R., AUCHINCLOSS, J.H. Jr. (1970): Comparison of single-breath and indicator-dilution method measurement of cardiac output. J.Appl.Physiol. 29, 119
- [14] OSBORN, J.J., BEAUMONT, J.O., RAISON, J.C., ABBOTT, R.P. (1969): Computation für quantitative on-line measurement in an intensive care ward. In: Stacy RW, Waxman BD, ed.: Computers in Biomedical Research, Vol.III, Academic Press Inc., New York
- [15] DUBOIS, A.B., FENN, W.O., BRITT, A.G. (1952): CO_2 -dissociation curve of lung tissue. J.Appl.Physiol. 5, 13
- [16] WEIBEL, E.R. (1963): Morphometry of the human lung. New York Academic

Anschrift des Verfassers:

Dr. E. Freye

z.Zt. Universitätskliniken
Abt. Experimentelle Anästhesiologie
Moorenstr. 5

4000 Düsseldorf 1, BRD

Herrn E. deWath, Institute for Medical Sciences,
San Francisco, California, USA, sei herzlich für die
Entwicklung und die mathematischen Ableitungen gedankt.

Biometrische Gesichtspunkte beim Tonometervergleich

Von H. Fink*)

Zusammenfassung

Mit der gesetzlichen Eichung der Tonometer sind die Grundlagen für einen klinischen Tonometervergleich geschaffen worden. Ein solcher Vergleich muß als "kontrollierte klinische Studie" durchgeführt werden. Die statistische Methodik der Materialprüfung ist hierfür ungeeignet, vermengt sie doch Tonometerunterschiede mit intra- und interindividuellen Einflüssen von Arzt und Patient sowie mit deren Wechselwirkungen.

Ein Prüfplan für den intraindividuellen Vergleich von 3 Tonometern mit oder ohne Standardtonometer wird vorgeschlagen, welcher unverzerrte Schätzungen und Prüfungen dieser Einflüsse gestattet.

Summary

With legislation about calibration of tonometers the basis for clinical comparison of tonometers has been given. Such comparison should be planned as a "controlled clinical study". Statistical methods of stuff examination are not suited for this purpose as they confound differences in tonometers with intra- and interindividual influences of physician and patient as well as with interactions between both of them and tonometers.

A design for intraindividual comparison of 3 tonometers with or without standard is suggested which allows unbiased estimates and tests of these influences.

1. Problemstellung

Ebenso wie viele biophysikalische Größen kann der Augeninnendruck nur im Tierversuch direkt gemessen werden, beim Patienten wird er aus einem auf die Hornhaut ausgeübten Gegendruck bestimmt. Dieser Vorgang wird technisch nach verschiedenen Prinzipien mit zahlreichen Varianten realisiert, und es gibt für diese Varianten eine Reihe von Prototypen und im Handel befindlichen Tonometern.

Die Diskussion über das derzeit "beste" Tonometer wird teils normativ, teils nach Auswertung von Vergleichsreihen geführt. Die Literatur zu diesem Thema ist seit 1970 umfangreich. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit und ohne Wertung wurde sie zusammengestellt. Eingeschlossen wurde die Literatur über Tonographie, also Mehrfachmessungen mit bestimmten Tonometern unter definierten Bedingungen über definierte Zeiträume zu diagnostischer Abklärung eines Krankheitsprozesses.

Wenn die widersprüchlichen Schlußfolgerungen der Autoren rational begründet sind, könnte dies darin seine Ursache haben, daß irgendwelche "Wechselwirkungen" oder "Interaktionen" zwischen Arzt, Patient und Tonometer existieren, daß z.B. der eine Arzt mit diesem, der andere mit jenem Tonometer bessere Meßergebnisse erzielt oder daß der intra-

okulare Druck bei dem einen Patienten mit diesem, bei dem anderen mit jenem Tonometer genauer zu bestimmen ist usw..

Den Ophthalmologen interessiert aber die Frage, ob derartige Wechselwirkungen tatsächlich existieren und - falls ja - ob trotzdem verallgemeinerungsfähige Schlüsse aus dem Vergleich von Tonometern gezogen werden können.

2. Skalierung der Tonometer

Herkömmliche Geräte sind in mm Hg oder individuell skaliert, künftig soll die Skalierung in Millibar oder in Kilo-Pascal erfolgen. Man kennt etwa 20 physikalische Dimensionen des Druckes im metrischen und angelsächsischen Bereich. Alle diese Skalen (x,y) sind durch Beziehungen der Art

$$y = bx \quad (1)$$

also durch proportionale Skalendehnung oder -stauchung ohne Skalenverschiebung voneinander herleitbar. Ist b in (1) eine Potenz von 10, spricht man von kohärenten, ist sie eine andere Konstante, spricht man von nicht-kohärenten Einheiten. Die Beziehungen der neuen Skalierungen von Tonometern zu der alten

$$1 \text{ m bar} = 0,75 \text{ mm Hg}$$

$$1 \text{ k Pa} = 7,50 \text{ mm Hg}$$

sind also nicht-kohärent.

*) Herrn Prof. Weigelin zum 60. Geburtstag gewidmet

Solange Transformationen der Art (1) von einer Druck-Dimension in eine andere erfolgen, hat dies für biometrische Schätz- und Testverfahren keine Konsequenzen. Denn sowohl der Mittelwert als Lageparameter wie auch die Standardabweichung als Streuungsparameter folgen ihr. Der Faktor b in (1) hebt sich beim Prüfen von Hypothesen heraus.

Es werden bevölkerungsstatistische, physikalisch-physiologische und empirisch-biometrische Gründe dafür geltend gemacht, daß nicht mit den Augeninnendruckwerten selbst, sondern mit deren Logarithmen gerechnet werden sollte. (1) wird dann zu

$$\log y = \log b + \log x \quad (2)$$

Die Transformation (2) verschiebt den Mittelwert der logarithmierten Tonometerwerte auf der Achse um den Betrag $\log b$, läßt aber die Standardabweichung unbeeinflusst. Skalentransformationen nach (1) sind daher auch ohne Einfluß auf die statistische Analyse logarithmierter Augeninnendruckwerte.

3. Eichung der Tonometer

Die Eichung der Tonometer ist in der Bundesrepublik Deutschland seit dem 10.4.1968 insbesondere auf Initiative von WEIGELIN und JESSEN gesetzlich vorgeschrieben. Sie löste eine Fülle von physikalischen, optischen, technischen und auch von ophthalmologischen Problemen, ließ aber andere Probleme erst ins Blickfeld treten. Keineswegs alle Fehlermöglichkeiten können durch Eichung ausgeschaltet werden. Manche Tonometer müssen z.B. nach erfolgter Messung auseinandergenommen und gereinigt werden (LEYDHECKER).

4. Referenz-Tonometer

Gibt es beim Tonometer-Vergleich einen Standard, an welchem man andere Tonometer, z.B. Neuentwicklungen, messen kann? Dies ist eine wichtige Frage, da sich die direkte Messung des intraokularen Druckes beim Patienten ja unseren Möglichkeiten entzieht. Gibt es etwa bestimmte Eigenschaften, aufgrund derer ein Tonometer unter den übrigen hervorgehoben werden könnte? Diese Frage bejaht STEPANIK für das Applanationstonometer von GOLDMANN nach Postulierung von 7 Kriterien und ausdrücklicher Würdigung anderer Entwicklungen, und viele Autoren stimmen ihm zu. Andere Autoren, z.B. DITTMAR, vertreten den Standpunkt, daß gegenwärtig noch kein Gerät Standardqualität habe. Gibt es andererseits statistische Maßzahlen, welche die Heraushebung eines bestimmten Gerätes rechtfertigen? Ist z.B. hierzu der Variationskoeffizient, oft zitiert und bei Ingenieuren sehr beliebt, brauchbar?

Der Variationskoeffizient (VK) wird auf verschiedene Weise definiert, z.B. als relativer, d.h. auf den Mittelwert

normierter, mittlerer Fehler (3) oder als relative Standardabweichung der Einzelmessungen (4):

$$VK_1 = \frac{s_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (3)$$

$$= \frac{s_x}{\bar{x}\sqrt{n}} \cdot 100\%$$

$$VK_2 = \frac{s_x}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (4)$$

Wie man sieht, ist (3) abhängig von der Anzahl der Beobachtungen n , strebt gegen Null, wenn diese Anzahl sehr groß wird. In dieser Definition ist der Variationskoeffizient daher gänzlich unbrauchbar. (4) ist unabhängig von n , oder besser, strebt gegen den wahren unbekannten Wert, wenn n sehr groß wird und die Messungen im Einklang mit der statistischen Theorie durchgeführt werden.

(4) ist darüber hinaus aber unabhängig von Änderungen der Skalierung entsprechend (1) nur dann, wenn nicht-logarithmierte Meßwerte betrachtet werden. Bei Betrachtung von Logarithmen wird er nach (5) kleiner, falls $b > 1$, dagegen größer, falls $b < 1$ ist.

$$\frac{s_{\log y}}{\log y} = \frac{s_{\log bx}}{\log bx} = \frac{s_{\log x}}{\log b + \log x} \quad (5)$$

Der Variationskoeffizient hat noch weitere unangenehme statistische Eigenschaften, weswegen von seiner Verwendung abzuraten ist. Es gibt aber auch einen praktischen Grund, ihn nicht zur Heraushebung eines bestimmten Tonometers heranzuziehen: die Standardabweichung der Einzelmessung ist nämlich nicht nur bei einem präzisen, vielmehr auch oft bei einem trägen Gerät klein!

Ein Referenz-Tonometer kann daher nicht aufgrund statistischer Maßzahlen zu einem solchen gemacht werden, schon gar nicht, wenn hierzu eine bestimmte Maßzahl herangezogen wird, von deren Gebrauch dringend abzuraten ist.

Wird das Applanationstonometer von GOLDMANN als Referenz-Tonometer akzeptiert, kann dies nur aus anderen als statistischen Gründen geschehen; hierdurch vereinfacht sich die Problemstellung hinsichtlich des Bezugssystems, sie verändert sich jedoch nicht prinzipiell.

Jeder Versuch, Streuungsmaße zu standardisieren, indem man sie auf die Einheit eines Lagemaßes normiert, muß zu Indices führen, die in der Praxis wenig brauchbar sind. Nach der biometrischen Methodenlehre sind vielmehr die Streuungen zu zerlegen und die einzelnen Streuungsanteile ihren Ursachen zuzuordnen.

5. Tonometervergleich

Die relative Standardabweichung (4) sollte auch nicht zum Vergleich von beliebigen Tonometern herangezogen werden.

Es gibt nämlich nach KRIEGLSTEIN Tonometer t_1 und t_2 , welche im gesamten Meßbereich systematisch voneinander abweichen, für welche also die Beziehung gilt

$$t_2 = a + t_1 \quad (6)$$

Aus (6) folgt

$$\frac{s_{t_2}}{t_2} = \frac{s_{a+t_1}}{a+t_1} = \frac{s_{t_1}}{a+t_1} \quad (7)$$

Mißt ein bestimmtes Tonometer systematisch zu hoch, hat es bei gleicher Standardabweichung die kleinere relative Standardabweichung. Es würde also fälschlicherweise als das "bessere" Tonometer klassifiziert, falls man sich am Variationskoeffizienten orientierte.

Die meisten Autoren, die einen statistischen Zugang zum Vergleich von Tonometern suchen, argumentieren mit Zusammenhangsmaßen. Sie betrachten der Einfachheit halber nur lineare Zusammenhänge, was bei Beschränkung des Aussagebereiches zulässig sein kann, und verallgemeinern (6) zu

$$t_2 = a_{21} + b_{21} t_1 \quad (8)$$

$$t_1 = a_{12} + b_{12} t_2 \quad (9)$$

$$r_{12} = \sqrt{b_{21} \cdot b_{12}} \quad (10)$$

a , der Schätzwert für den Interzept oder den Ordinatenabstand, b , der Schätzwert für das lineare Steigungsmaß oder den Regressionskoeffizienten, und r , der Schätzwert für das lineare Zusammenhangsmaß oder den Korrelationskoeffizienten, sind allgemein bekannt. Es treten dann 4 Fälle auf, je nachdem ob der Vertrauensbereich (VB) für a den Wert 0 und der Vertrauensbereich b den Wert 1 einschließt oder nicht, nämlich

- 1) VB (a) schließt 0 ein,
VB (b) schließt 1 ein:
es ist kein Unterschied zwischen den Tonometern t_1 und t_2 zu sichern (kein Niveau- und kein Profilunterschied)
- 2) VB (a) schließt 0 nicht ein,
VB (b) schließt 1 ein:
die Tonometer t_1 und t_2 weichen systematisch über den ganzen Meßbereich voneinander ab (Niveau-Unterschied)
- 3) VB (a) schließt 0 ein,
VB (b) schließt 1 nicht ein:
die Tonometer t_1 und t_2 weichen im Skalenanfang nicht, dann aber proportional zueinander ab (Profil-Unterschied)
- 4) VB (a) schließt 0 nicht ein,
VB (b) schließt 1 nicht ein:
die Tonometer t_1 und t_2 weichen in einer komplizierten Weise voneinander ab (Niveau- und Profilunterschied)

Zur Schätzung von a und b , aber auch zur Konstruktion von deren Vertrauensbereichen müssen zuvor die Varianzen von t_1 und t_2 sowie die Kovarianz zwischen t_1 und t_2 geschätzt

werden. Dieses Problem wäre einfach, wenn es sich um eine Materialprüfung handelte. Die in der Literatur des Tonometer-Vergleichs mitgeteilte statistische Prüfmethodik ist aber zumeist der Materialprüfung entnommen!

In der Materialprüfung hat jede Probe eines Materials denselben konstanten Meßwert, die Messung kann mehr oder weniger automatisch erfolgen. Es ist hierbei gleichgültig, ob m Proben je 1 mal, oder 1 Probe m mal gemessen werden.

Im Tonometervergleich hat der Mensch, der an einer bestimmten Krankheit leidet, einen Augeninnendruck, der charakteristisch ist für diese Krankheit und - darüber hinaus innerhalb dieser Krankheit - für ihn selbst. Dieser Augeninnendruck ist nicht konstant, sondern zeigt zeitliche Veränderungen, die man - sehr grob - wie folgt klassifizieren kann in:

- Kurzzeittrend : Anpassung an das Gerät,
Regulation und Gegenregulation
- Mittelzeittrend: biologischer Rhythmus
- Langzeittrend : Änderung durch Milieuwechsel
(Klinikaufenthalt) und
therapeutische Maßnahmen

Die Messung kann nicht automatisch erfolgen, sondern muß von einem Arzt ausgeführt werden, der wiederum seine biologische Variabilität oder zeitlichen Trends in die Messung einbringt. Es resultiert also ein großer Unterschied, ob bei m Patienten der intraokulare Druck je 1 mal, oder ob er bei einem Patienten m mal gemessen wird.

Die Berücksichtigung der biologischen Variabilität hat Prüfpläne und Prüfmethoden der mathematischen Statistik kompliziert und das spezialisierte Fach "Biometrie" geschaffen, das in rascher Entwicklung begriffen ist. Die Einbeziehung von Wechselwirkungen zwischen Arzt, Patient und Prüfobjekt hat innerhalb dieses neuen Faches die Entwicklung der Methodik der "kontrollierten klinischen Studie" (controlled clinical trial) ausgelöst. Kontrolliert werden dann alle Haupt- und Nebeneinflüsse, ob registriert oder nicht, ob in das mathematische Modell einbezogen oder nicht. In der Literatur des Tonometervergleichs trägt offenbar nur die Untersuchung von KAHN u.a. diesen methodischen Anforderungen Rechnung.

Wendet man die wesentlich einfachere statistische Methodik der Materialprüfung auf den Tonometervergleich an, prüft man also jeweils bei einem Patienten den Augeninnendruck mit 2 oder 3 Tonometern verschiedener Konstruktion, schätzt dann die Beziehungen (8), (9) und (10) oder - falls ein Referenz-Tonometer akzeptiert wird - nur (8) und evtl. noch (10), sind diese Schätzungen und ihre Streuungsmaße mit Sicherheit verzerrt (biased), hat man nicht Sorge getragen, daß die Anteile an individuellen Einflüssen von Arzt und Patient sowie an zeitlichen und anderen Effekten durch eine formalistische Versuchsplanung unvermengt und voneinander abtrennbar zu schätzen sind.

6. Biometrische Modellvorstellungen

Modellvorstellungen, wie (8) und (9), welche keine Einflüsse von Individuen, seien es Ärzte oder Patienten, berücksichtigen und keine Gliederung für Zeittrends enthalten, nennt man Regressionsmodelle. Sie schätzen als Zielgröße den Augeninnendruck, gemessen mit den zu prüfenden Tonometern, aus den Augeninnendruckwerten, gemessen mit einem Standardtonometer, und prüfen, wie gut oder schlecht diese Schätzungen sind.

Biometrische Modelle enthalten dagegen Terms für die Einflüsse von Ärzten, Patienten, zeitlichen Trends und deren Wechselwirkungen. Sie erlauben damit, den Streuungsanteil abzutrennen, der von den Tonometern unabhängig ist. Biometrische Modelle enthalten weiter Glieder für die Effekte der Tonometer und deren Wechselwirkungen mit den anderen Einflußgrößen. Man ist hierbei völlig frei, eines der Tonometer als Referenz-Tonometer zu definieren oder nicht.

Es ergibt sich, daß biometrische Modelle viel komplizierter sind als Regressionsmodelle. Ihre zusätzlichen Terms betreffen in der Regel keine Meßgrößen. Biometrische Modelle sind daher varianzanalytische Modelle, da sie die Streuung zu analysieren, d.h. zu zerlegen und ihren Ursachen zuzuordnen gestatten. Je mehr Glieder ein Modell enthält, umso instabiler wird jedoch die Schätzung der entsprechenden Parameter insbesondere dann, wenn keine voneinander unabhängigen Schätzungen und Prüfungen der Terms möglich sind. Hieraus ergeben sich folgende Forderungen:

- 1) weniger Glieder als alle möglichen Einflüsse und deren Wechselwirkungen in ein Modell einzubeziehen
- 2) die Prinzipien der biometrischen Versuchsplanung zu befolgen
- 3) für eine orthogonale Datenstruktur, d.h. insbesondere für einen symmetrischen Versuchsaufbau ohne fehlende Werte, zu sorgen.

Alle von der Problemstellung her interessierenden Glieder müssen natürlich ins Modell aufgenommen werden. Einige für den Tonometervergleich wichtige Parameter sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Parameter eines biometrischen Tonometervergleichs

Unterschiede zwischen Tonometern		Modellglied für
im Niveau	generell	Tonometer
	individuell	WW:Tonometer/Ärzte
	zeitlich	WW:Tonometer/Tag
im Profil	generell	WW:Tonometer/Wertebereiche
	individuell	WW:Tonometer/Wertebereiche/Ärzte
	zeitlich	WW:Tonometer/Wertebereiche/Tag

Es ist jedoch keineswegs damit getan, sich ein solches biometrisches Modell auszudenken und aufzustellen, viel wichtiger ist die Konzeption eines Versuchsplanes, der erst unverzerrte Schätzungen und Prüfungen der Glieder dieses Modells erlaubt.

7. Biometrischer Versuchsplan für den Vergleich von 3 Tonometern

Es sollen die Tonometer von GOLDMANN (G), DRAEGER (D) und LANGHAM (L) verglichen werden. Individuelle Einflüsse von Ärzten und Patienten sowie zeitliche Trends sollen unvermerkt mit Unterschieden der Geräte schätz- und prüfbar sein. Insbesondere sollen Wechselwirkungen zwischen Ärzten und Patienten kontrolliert werden. Der Vergleich soll demnach als "controlled clinical trial", und zwar intra-individuell erfolgen. Damit der Einfluß der Interaktionen wirksam unter Kontrolle kommt, sollte jeder Arzt bei jedem Patienten mit jedem der 3 Tonometer den Innendruck nur eines Auges messen. Da 9 Messungen pro Untersuchung noch ethisch vertretbar sind, sollten sich 3 Ärzte an der Prüfung beteiligen. Die Ärzte sollten "heterogen" sein.

Gemeint ist damit, daß ihre Meßergebnisse in bestimmten Wertebereichen oder mit bestimmten Geräten eher unterschiedlich als übereinstimmend sein sollten.

Die 9 Messungen pro Patient werden in einem sog. lateinischen Quadrat geordnet, z.B. nach Tab. 2:

Tabelle 2: lateinisches 3x3-Standardquadrat

Messung Nr. \ Arzt Nr.	1	2	3
1	D	G	L
2	G	L	D
3	L	D	G

wobei die Buchstaben die Tonometer bedeuten und die Reihenfolge der Messungen von links nach rechts und von oben nach unten erfolgt. Damit wird der Kurz- und Mittelzeitrend von Tonometerunterschieden abtrennbar.

Es gibt 12 dieser 3x3-lateinischen Quadrate. Je 6 davon enthalten gleiche Buchstaben auf der Hauptdiagonalen (von links oben nach rechts unten), je 6 auf der Nebendiagonalen (von rechts oben nach links unten). Diese 12 Quadrate werden aus dem in Tab. 2 abgebildeten Standardquadrat, das die Buchstaben in der 1. Zeile und Spalte in alphabetischer Reihenfolge enthält, durch systematische Vertauschung von Zeilen und Spalten gebildet.

Alle 3x3-lateinischen Quadrate mit gleichen Elementen auf der Hauptdiagonalen sind zu allen Quadraten mit gleichen Elementen auf der Nebendiagonalen orthogonal, d.h. in gewissem Sinne voneinander unabhängig. Ordnet man die eine

Untermenge der lateinischen Quadrate in der Vorspalte, die andere in der Kopfleiste eines 6x6-Quadrates und ordnet man weiter den Zeilen dieses größeren Quadrates den 1. Untersuchungstag, den Spalten den 2. Untersuchungstag zu, dann werden auch die Unterschiede zwischen den Tagen, der Langzeittrend, unvermengt abtrennbar. Diesen 36 Tupeln von je 2 orthogonalen lateinischen 3x3-Quadraten werden anschließend anhand einer Tabelle von Zufallszahlen "random numbers" für die Patienten zugeordnet. Die Zufallszahlen legen die Reihenfolge der Patienten für die Prüfung entsprechend ihrem Aufnahmedatum in die Klinik fest. Derselbe Vorgang wird wiederholt, jetzt aber unter Vertauschung von Vorspalte und Kopfleiste. Dem einen Satz von 36 Tupeln orthogonaler 3x3-lateinischer Quadrate werden Patienten mit Augeninnendruck im etwa normalen Bereich, dem anderen Satz Patienten mit Augeninnendruck im erhöhten Bereich zugeordnet.

Bleibt nur noch, die Ärzte in eine systematisch wechselnde Reihenfolge zu bringen. Dies ist bei 3 Ärzten auf 6-fache Weise möglich. Da den Patienten nicht zugemutet werden kann, daß zu der 9-maligen Messung bei einer Untersuchung jedesmal ein anderer von 3 Ärzten erscheint, erfolgt diese Zuordnung systematisch. Eine Randomisierung ist hier nicht möglich, weil ansonsten die orthogonale Datenstruktur gestört würde. So entsteht der Versuchsplan gemäß Tab. 3 und 4. Hierin bezeichnen die Nummern in den Zellen die Zufallszahlen für die Patienten, die Zahlen in Klammern die Quadrate-Tupel.

Tabelle 3: Prüfplan für die Patienten mit etwa normalem Augeninnendruck

kein Glaukom						
2.Tag	M:DLG	M:GLD	B:GDL	B:LDG	E:LGD	E:DGL
1.Tag	B:LDG	E:LDG	E:DLG	M:DGL	M:GDL	B:GLD
	E:GDL	B:DGL	M:LGD	E:GLD	B:DLG	M:LDG
M : GLD	Nr.18	Nr.15	Nr.02	Nr.06	Nr.08	Nr.13
B : DGL	(07)	(10)	(11)	(08)	(09)	(12)
E : LDG						
M : DLG	Nr.14	Nr.31	Nr.04	Nr.36	Nr.16	Nr.17
E : GDL	(13)	(16)	(17)	(14)	(15)	(18)
B : LGD						
B : LDG	Nr.32	Nr.12	Nr.33	Nr.22	Nr.01	Nr.03
E : GLD	(31)	(34)	(35)	(32)	(33)	(36)
M : DGL						
B : GDL	Nr.23	Nr.27	Nr.10	Nr.21	Nr.34	Nr.28
M : LGD	(01)	(04)	(05)	(02)	(03)	(06)
E : DLG						
E : DGL	Nr.20	Nr.26	Nr.29	Nr.19	Nr.09	Nr.11
M : LDG	(19)	(22)	(23)	(20)	(21)	(24)
B : GLD						
E : LGD	Nr.05	Nr.24	Nr.25	Nr.30	Nr.07	Nr.35
B : DLG	(25)	(28)	(29)	(26)	(27)	(30)
M : GDL						

M = Dr. Messer
B = Dr. Besser
E = Dr. Esser

G = Goldmann
D = Draeger
L = Langham

Dieser Versuchsplan erscheint sehr formalistisch. Dies ist jedoch der Preis für die Möglichkeit einer Trennung unvermengter Einflüsse und deren Wechselwirkungen. Er berücksichtigt die 4 Forderungen der biometrischen Methodenlehre, nämlich

1. Wiederholung (Tage)
2. Randomisierung (Reihenfolge der Patienten hinsichtlich Untersuchungsmodus)
3. Blockbildung (lateinische Quadrate für Reihenfolge der Tonometer und Zeittrends, Quadrate-Tupel für niedrige und hohe Wertebereiche)
4. symmetrischer Aufbau (orthogonale Paare von lateinischen Quadraten, Reihenfolge der Ärzte, den lateinischen Quadraten zugeordnet)

8. Zahl der Probanden und Trennschärfe des Versuchsplanes

Will man beide möglichen Fehler einer Schlußfolgerung aus der Tonometerprüfung mit je 5%iger Irrtumswahrscheinlichkeit gleich klein halten, nämlich einerseits den Irrtum, einen Unterschied von mindestens 2 mm Hg zwischen zwei Tonometern anzunehmen, wenn in Wirklichkeit kein solcher Unterschied besteht, und andererseits den Fehler, einen solchen Unterschied zu übersehen, obwohl er existiert, benötigt man unter der auf Empirie gegründeten Annahme einer Standardabweichung von $s = 5$ mm Hg nach den Gesetzen der statistischen Versuchsplanung für den intraindividuellen Vergleich etwa 90 Patienten. Zu derselben Größenordnung kommt JESSEN aus dem Verhalten des Korrelationskoeffizienten bei Simulationsversuchen mit empirischen Daten.

Tabelle 4: Prüfplan für die Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck

Glaukom						
2.Tag	M:LGD	M:DGL	B:DLG	B:GLD	E:GDL	E:LDG
1.Tag	B:DLG	E:LDG	E:GDL	M:DGL	M:LGD	B:GLD
	E:GDL	B:GLD	M:LGD	E:LDG	B:DLG	M:DGL
M : DGL	Nr.15	Nr.13	Nr.03	Nr.19	Nr.34	Nr.27
B : GLD	(30)	(24)	(18)	(12)	(06)	(36)
E : LDG						
M : LGD	Nr.04	Nr.08	Nr.36	Nr.02	Nr.28	Nr.07
E : GDL	(27)	(21)	(15)	(09)	(03)	(33)
B : DLG						
B : GLD	Nr.18	Nr.16	Nr.14	Nr.29	Nr.25	Nr.35
E : LDG	(28)	(22)	(16)	(10)	(04)	(34)
M : DGL						
B : DLG	Nr.21	Nr.06	Nr.23	Nr.30	Nr.11	Nr.10
M : LGD	(25)	(19)	(13)	(07)	(01)	(31)
E : GDL						
E : LDG	Nr.20	Nr.09	Nr.22	Nr.33	Nr.01	Nr.05
M : DGL	(26)	(20)	(14)	(08)	(02)	(32)
B : GLD						
E : GDL	Nr.24	Nr.17	Nr.12	Nr.32	Nr.26	Nr.31
B : DLG	(29)	(23)	(17)	(11)	(05)	(35)
M : LGD						

M = Dr. Messer
B = Dr. Besser
E = Dr. Esser

G = Goldmann
D = Draeger
L = Langham

Der vorgeschlagene Versuchsplan in vollständigen Blöcken orthogonaler Tupel von 3×3 -lateinischen Quadraten benötigt 72 Patienten. Falls sein Wirkungsgrad $\frac{90}{72} = 1,25$ übersteigt, ist er trennschärfer. Hiervon kann mit Sicherheit ausgegangen werden. Die Trennschärfe der Prüfung ist dann im Bereich der Einheit (mm Hg) der gegenwärtig gültigen Skalierung zu suchen.

Diese Zahl der Patienten kann aber - anders als in der Materialprüfung - auf keinen Fall dadurch reduziert werden, daß man den intraokularen Druck an beiden Augen mißt und diesen Meßvorgang wiederholt. Es würde die durch den Versuchsplan ermöglichte Trennung von inter- und intra-individueller Streuung, Zeittrends und methodischem Fehler sowie die Erwartungstreue der Schätzungen zunichte machen.

9. Versuchsdurchführung

Welche Patienten in die Prüfung einbezogen werden und welche nicht, wird durch Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Dann werden alle einbezogenen Patienten, die ihr Einverständnis zur Prüfung geben, nach ihrem klinischen Befund entweder der Gruppe mit etwa normalem Augeninnendruck oder derjenigen mit erhöhtem Augeninnendruck zuge-

ordnet. Innerhalb dieser Gruppen werden die Patienten in der Reihenfolge ihrer Klinikaufnahme numeriert. Der zeitliche Abstand der beiden Messungsreihen sowie der Einzelmessungen innerhalb einer Messungsreihe wird verbindlich festgelegt. Man einigt sich weiter dahingehend, welches Auge untersucht wird, z.B. dasjenige mit dem pathologischen Befund. Für jede Patientennummer liegt ein verschlossener Umschlag beim Prüfungsleiter. Dieser Umschlag enthält ein Datenerfassungsformular mit genauer Anweisung für die Reihenfolgen von Ärzten und Tonometern im oberen und mit einem Satz von Daten und leeren Datenfeldern im unteren Teil. Der Datensatz selbst ist redundant, gestattet daher formale und logische Plausibilitätsprüfungen. In die leeren Datenfelder werden die Meßergebnisse eingetragen. In Abb. 1 ist dieses Formular für den Glaukom-Patienten Nr. 17 aus Tab. 4 wiedergegeben.

Das Erhebungsformular besteht aus vier Datenfeldern in Rechteckform. Das oberste Datenfeld dient der Patientenidentifikation mit Diagnose in Klartext. Es ist ebenso wie das zweite Datenfeld, welches die Reihenfolge von Ärzten und Tonometern für diese Patienten festlegt, als Orientierungshilfe der messenden Ärzte gedacht. Das dritte Datenfeld ordnet einem sprechenden Patientencode, bestehend aus Wertebereich (Diagnose), Random- und Tupel-Nummer, die üb-

lichen Patientenbasisdaten zu; diese dienen der statistischen Strukturanalyse und evtl. einer Kovariantenkorrektur bei der Auswertung. Die gemessenen Augeninnendruckwerte kommen in das unterste Datenfeld, genau in der Reihenfolge des zweiten Datenfeldes. Hierdurch wird die Gefahr von Verwechslungen bei der Datenerhebung verringert. Die Redundanz wird erreicht, indem jede Messung nochmals gekennzeichnet wird durch:

R = Reihenfolge (kombinatorisches Muster)
N = Nummer
C = Code
Ä = Ärzte
T = Tonometer
M = Messung

10. Versuchsauswertung

Die Auswertung erfolgt varianzanalytisch. Verteilung, Varianzstabilität und Autokorrelation sind zuvor zu prüfen, um zu entscheiden, ob die Daten transformiert werden müssen. Die 4 Fehlerterme:

zwischen Patienten innerhalb der Wertebereiche

Abb. 1: Datenerfassungsformular für den Glaukom-Patienten Nr. 17

Patienten <u>mit</u> oder <u>mit Verdacht</u> auf Glaukom									
Patient-Nr. 17 Name: Vorname:									

Tag	Reihenfolge der Ärzte	Reihenfolge der Tonometer	Auge
1	Dr. Esser Dr. Besser Dr. Messer	Goldmann, Draeger, Langham Draeger, Langham, Goldmann Langham, Goldmann, Draeger	nur rechts/links bitte nicht Zutreffen- des streichen
2	Dr. Messer Dr. Esser Dr. Besser	Draeger, Goldmann, Langham Langham, Draeger, Goldmann Goldmann, Langham, Draeger	

Pat. Code	Auge 1= re 2= li	Alter (Jahre)	Geschlecht 1=♂ 2=♀	Körpergew. (kg)	Körpergr. (cm)
2 1 7 2 3					

Tag	R(Ä)	N(Ä)	C(Ä)	R(T)	N(T)	C(T)	N(M)	Meßwert
1	6	1	3	1	1	1	1	
		↓	↓	↓	2	2	2	
		↓	↓	↓	3	3	3	
		2	2	3	1	2	4	
		↓	↓	↓	2	3	5	
		↓	↓	↓	3	1	6	
		3	1	5	1	3	7	
		↓	↓	↓	2	1	8	
		↓	↓	↓	3	2	9	
2	2	1	1	4	1	2	1	
		↓	↓	↓	2	1	2	
		↓	↓	↓	3	3	3	
		2	3	6	1	3	4	
		↓	↓	↓	2	2	5	
		↓	↓	↓	3	1	6	
		3	2	2	1	1	7	
		↓	↓	↓	2	3	8	
		↓	↓	↓	3	2	9	

Tabelle 5: orthogonale Zerlegung von Tonometer-Unterschieden bei Akzeptierung des GOLDMANN-Gerätes als Standard

	G	D	L	Vergleich
I	-2	+1	+1	Nichtstandard-/Standardtonometer
II	0	-1	+1	Draeger-/Langham-Tonometer

zwischen Patienten innerhalb der Wertebereiche / Tage
innerhalb der Patienten und Wertebereiche
innerhalb der Patienten und Wertebereiche / Tage

können u.U. weiter aufgespalten, u.U. aber auch gepoolt werden. Unterschiede zwischen den Tonometern und carry-over-Effekte der Tonometer werden gegen den letztgenannten Fehlerterm getestet. Die Prüfung von Ärzte-Effekten hängt davon ab, ob man diese als fix oder als random ansieht. Dasselbe gilt für Wechselwirkungen zwischen Ärzten und Tonometern, von denen es eine Vielzahl gibt, da auch carry-over-Effekte von Ärzten definiert werden können. Entscheidet man sich für die Anerkennung des GOLDMANN-Tonometers als Standard, bietet sich die orthogonale Aufgliederung der Tonometereffekte und ihrer Wechselwirkungen gemäß Tab.5 für die Auswertung an. Es kann aber auch eine andere Aufgliederung vor Versuchsbeginn vereinbart werden.

Literaturverzeichnis

- ANDERSON, D.R., GRANT, W.M. (1970): Re-Evaluation of the Schiötz Tonometer Calibration. *Invest.Ophthalmol.* 9, 430-446
- ARMALY, M.F., SAYEGH, R.E. (1970): Water-Drinking Test. II. The Effect of Age on Tonometric and Tonographic Measures. *Arch.Ophthalmol.* 83, 176-181
- BAYARD, W.L. (1970): Comparison of Goldmann Applanation and Schiötz Tonometry Using 1948 and 1955 Conversion Scales. *Amer.J.Ophthalmol.* 69, 1007-1009
- BENGTSSON, B. (1972): Comparison of Schiötz and Goldmann Tonometry in a Population. *Acta Ophthalmol. (KBH)* 50, 445-457
- BENGTSSON, B. (1973): Some Factors Affecting the Relationship Between Schiötz and Goldmann Readings in a Population. *Acta Ophthalmol. (KBH)* 51, 798-810
- BUCCI, M.G., ROMANI, E. (1970): Validità Clinica del Tonometro di Halberg e di Quello di Mackay-Marg. *Boll.Ocul.* 49, 366-373
- CALLAWAY, S., GAZZARD, M.F., THOMAS, D.P. et al. (1973): The Calibration and Evaluation of a Hand Held Tonometer as a Means of Measuring the Intraocular Pressure in the Conscious Rabbit. *Exp.Eye Res.* 15, 383-393
- DÄHLER, H., HERBER, K. (1974): Erfahrungen mit dem Tonographietest. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 164, 795-799
- DAUSCH, D., WACHHOLZ, E.A., HONEGGER, H. (1975): Tonographietest nach Leydhecker. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 166, 59-64
- DITTMAR, P., WEINBERG, M., LIEGL, O. (1975): Erfahrungen mit dem Non-Contact-Tonometer. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 167, 137-141
- DRAEGER, J., JESSEN, K., HASELMANN, G. (1975): Klinische und Experimentelle Untersuchungen mit dem Non-Contact-Tonometer. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 167, 27-34
- DUNN, J.S., BRUBAKER, R.F. (1973): Perkins Applanation Tonometer. Clinical and Laboratory Evaluation. *Arch.Ophthalmol.* 89, 149-151
- DUTESCU, M. (1975): Methods of Mathematical Differentiation in Tonography. *Albrecht v.Graefes Arch.klin.Ophthal.* 195, 175-186
- FISHER, R.F. (1972): Value of Tonometry and Tonography in the Diagnosis of Glaucoma. *Brit.J.Ophthalmol.* 56, 200-204
- FRAN'COIS, J., VANCEA, P., VANDEKERCKHOVE, R. (1971): Halberg Tonometer. An Evaluation. *Arch.Ophthalmol.* 86, 376-384
- FRAN'COIS, J., VANCEA, P., VANDEKERCKHOVE, R. (1973): Calibration of Tonometers and True Intra-Ocular Pressure. *Ophthalmologica* 167, 27-48
- GEIB, G., KRIEGLSTEIN, G.K., WALLER, W. (1974): Klinische Prüfung eines neuen Tonometers. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 164, 431-434
- GROTE, P. (1975): Augeninnendruckmessungen bei Kleinkindern ohne Glaukom in Halotharmaskennarkose. *Ophthalmologica* 171, 202-206
- HARMS, H., AULHORN, E. (1974): Kommission für Verkehrsmedizinisch-Ophthalmologische Fragen und Kommission zur Standardisierung der Geräte zur Prüfung der Sehfunktionen. *Ber.Dtsch.Ophthalmol.Ges.* 72, 540-548
- HETHERINGTON, J.N. (1975): Status of Tonography and Provocative Tests. *Trans.Ophthalmol.Soc.NZ* 27, 21-22
- JAIN, M.R., MARMION, V.J. (1976): A Clinical Evaluation of the Applanation Pneumatograph. *Brit.J.Ophthalmol.* 60, 107-110
- JESSEN, K. (1973): Proceedings: On the Verification of Mackay-Marg Tonometers. *Exp.Eye Res.* 17, 396
- KAHN, H.A., LEIBOWITZ, H., GANLEY, J.P. et al. (1975): Randomized Controlled Clinical Trial. National Eye Institute Workshop for Ophthalmologists. Standardizing Diagnostic Procedures. *Amer.J.Ophthalmol.* 79, 768-775
- KAIDEN, J.S., ZIMMERMANN, T.J., WORTHEN, D.M. (1974): An Evaluation of the Glaucotest Screening Tonometer. *Arch.Ophthalmol.* 92, 195-197
- KISELEV, G.A., TANIASHINA, L.B. (1972): Material y Proverki Novykh Kalibrovochnykh Tablits dlia Elastotonometra Filatova-Kal'Pa.

(Verification of the New Calibration Tables for the Filatov-Kalf Elastotonometer).
Vestn Oftalmol. 2, 25-30

- KRIEGLSTEIN, G.K. (1975): Screening Tonometry by Technicians.
Albrecht v.Graefes Arch.klin.Ophthal. 194, 221-229
- KRIEGLSTEIN, G.K., WALLER, W.K. (1975): Goldmann Applanation Versus Hand-Appplanation and Schiötz Indentation Tonometry.
Albrecht v.Graefes Arch.klin.Ophthal. 194, 11-16
- KRIEGLSTEIN, G.K., BRETHFELD, V., von COLLANI, E. (1976): Vergleichende Tonometrie mit Lageunabhängigen Handapplanations-tonometern.
Albrecht v.Graefes Arch.klin.Ophthal. 199, 101-113
- LEYDECKER, W. (1976): The Intraocular Pressure: Clinical Aspects.
Ann.Ophthalmol. 8, 389-392; 395-399
- LEYDECKER, W., SIXT, B. (1970): Muß man das Schiötz-Tonometer nach der Druckmessung jedesmal auseinandernehmen?
Klin.Mbl.Augenheilk. 157, 65-69
- McMILLAN, F., FORSTER, R.K. (1975): Comparison of Mackay-Marg, Goldmann and Perkins Tonometers in Abnormal Corneas.
Arch.Ophthalmol. 93, 420-424
- MIMS, J.L., HOLLAND, M.G. (1971): Applanation and Schiötz Tonometer Standardizations for the Owl Monkey Eye with a New Technique for Measuring Episcleral Venous Pressure.
Invest.Ophthalmol. 10, 190-197
- MITROFANOV, O.P. (1972): Raschet Pogreshnosti Oftal'motonomografa (Calculation of the Accuracy of an Ophthalmotonograph).
Nov.Med.Priborostr. 1, 24-27
- MOSES, R.A. (1971): Theory and Calibration of the Schiötz Tonometer. IV. A Mathematical Model of Schiötz Tonometry: Scale Reading and Tonometric Pressure.
Invest.Ophthalmol. 10, 592-600
- MOSES, R.A. (1971): Theory and Calibration of the Schiötz Tonometer. V. A Mathematical Model of Schiötz Tonometry: The Volume of Indentation.
Invest.Ophthalmol. 10, 601-604
- MOSES, R.A., GRODZKI, W.J. (1971): Theory and Calibration of the Schiötz Tonometer. III. Friction Between Tonometer Footplate and Cornea.
Invest.Ophthalmol. 10, 589-591
- MOSES, R.A., GRODZKI, W.J. (1971): Theory and Calibration of the Schiötz Tonometer. VI. Experimental Results of Tonometric Measurements: Scale Reading Versus Tonometric Pressure.
Invest.Ophthalmol. 10, 710-715
- MOSES, R.A., GRODZKI, W.J. (1971): Theory and Calibration of the Schiötz Tonometer. VII. Experimental Results of Tonometric Measurements: Scale Reading Versus Indentation Volume.
Invest.Ophthalmol. 10, 716-723
- MOSES, R.A., GRODZKI, W.J. jr. (1971): The Mackay-Marg Tonometer. A Note on Calibration Methods.
Acta Ophthalmol. (KBH)49, 800-804
- PREVITE, L.R., BURRIS, J.E. jr., CARTIER, V. jr. et al. (1974): Halberg Hand Applanation Tonometer: Statistical Analysis of Tonometry with Goldmann, Halberg and Schiötz Tonometers on 2,000 Eyes.
Ann.Ophthalmol. 6, 567-570
- QUIGLEY, H.A., LANGHAM, M.E. (1975): Comparative Intraocular Pressure Measurements with the Pneumatograph and Goldmann Tonometer.
Amer.J.Ophthalmol. 80, 266-273
- SORENSEN, P.N. (1975): The Noncontact Tonometer. Clinical Evaluation on Normal and Diseased Eyes.
Acta Ophthalmol. (KBH)53, 513-521
- STEPANIK, J. (1970): Das Mackay-Marg-Tonometer.
Klin.Mbl.Augenheilk. 157, 125
- STEPANIK, J. (1974): Vergleich Moderner Tonometer Miteinander.
Klin.Mbl.Augenheilk. 164, 426-430
- STUCKEY, G.C., FLANAGAN, J. (1971): Applanation Tonometry and its Calibration.
Trans.Aust.Coll.Ophthalmol. 3, 138-141
- TODD, R., WOODHOUSE, D. (1972): An Evaluation of the Homeostatic Mechanism in Tonography.
Exp.Eye Res. 14, 277-282
- WALBY, M.A., AUGSBURGER, A., POLASKY, M. (1975): Clinical Tonometric Measurements Comparing Three Non-Contact Tonometers.
Amer.J.Optom.Physiol.Opt. 52, 414-418
- WERNER, D.L. (1974): Applanatic Tonometry-Goldmann Tonometry - A Paired-Reading Comparison Study.
Amer.J.Optom.Physiol.Opt. 51, 642-647
- WIND, C.A., KAUFMAN, H.E. (1972): Clinical Evaluation of the Halberg Hand Applanation Tonometer.
Ann.Ophthalmol. 4, 634-641
- WOODHOUSE, D.F. (1973): Five G ME Applanation Tonometry P T to P O Conversion Nomogram and Table.
Exp.Eye Res. 15, 509-512
- WUETHRICH, U.W. (1976): Postural Change and Intraocular Pressure in Glaucomatous Eyes.
Brit.J.Ophthalmol. 60, 111-114
- YABLONSKY, M.E. (1975): A New Portable Applanation Tonometer.
Amer.J.Ophthalmol. 80, 547-550
- YAMADA, E. (1972): On the Schiötz Tonometer - Comparison with the Applanation Tonometer.
Acta Soc.Ophthalmol.Jap. 76, 84-89
- ZIMMERMANN, T.J., WORTHEN, D.M. (1972): A Comparison of Two-Hand Applanation Tonometers.
Arch.Ophthalmol. 88, 421-423

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr.med. Heinz Fink
Bayer AG
Pharma Forschungszentrum
Dokumentation und Biometrie
Aprather Weg
5600 Wuppertal 1

Zum Stichprobenfehler von Varianzkomponenten und von deren Quotienten*) in pflanzenzüchterischen Versuchsserien

Von H. F. Utz

Zusammenfassung

Für balancierte Versuchsserien wird die Berechnung der Stichprobenvarianz von Varianzkomponenten, der operativen Heritabilität und des Selektionsgewinnes beschrieben. In einer Übersicht werden Schätzwerte für Varianzkomponenten und ihre Fehler zusammengestellt. Im Mittel betragen die Interaktionsvarianzen der Genotypen mit den Orten bzw. den Jahren je ungefähr das 0,5-fache der genotypischen Varianz, die Interaktionsvarianz mit den Orten und Jahren das 1,5-fache und die Fehlervarianz das 4-fache. Als optimale Allokation ist eine möglichst große Zahl von Genotypen bei 2 Wiederholungen und bei etwa 2 bis 4 Orten bzw. Jahren anzustreben.

Summary

For balanced series of experiments the estimation of sampling variances of variance components, of operative heritability, and of gain from selection is described. In a list, estimates of variance components and their errors extracted from the literature are compared. On the average, the genotype \times place and the genotype \times year interaction variances are the 0.5-fold each, the genotype \times place \times year interaction variance the 1.5-fold, and the error variance the 4-fold of the genotype variance. Optimum allocation is reached, if the number of genotypes is as great as possible with 2 replications and with approximately 2 to 4 places or years.

1. Einleitung

Um Selektionsverfahren in der Pflanzenzüchtung optimal planen zu können, müssen die genetischen und umweltbedingten Varianzen und deren Quotienten, wie etwa die Heritabilität, bekannt sein. Zu diesem Zweck werden in der Züchtung recht häufig Varianzkomponenten geschätzt. Der Schätzfehler wird dabei oft wenig beachtet, obwohl er überaus groß ist. Wegen der Größe des Fehlers ist der Wert solcher Schätzungen sogar grundsätzlich in Frage gestellt worden (GILBERT 1973).

Das Problem, ob für pflanzenzüchterische Verhältnisse gute Varianzkomponentenschätzungen erreichbar sind und mit welchem Aufwand, ist selten behandelt worden. HANSON (1959) fand, daß die genotypische Varianz insbesondere für Merkmale mit niedriger Heritabilität nur mit ungenügender Reproduzierbarkeit geschätzt werden kann. COMSTOCK und MOLL (1963) diskutierten an einem Zahlenbeispiel den Standardfehler von Varianzkomponentenschätzungen in Versuchsserien. Für die Heritabilität gaben PESEK und BAKER (1971) sowie GORDON et al. (1972) die Stichprobenvarianz an. In beiden Arbeiten wies auch die Heritabilität einen großen Standardfehler auf. Die effiziente Schätzung von genetischen Varianzkomponenten im Einzelversuch untersuchten PEDERSON (1971) sowie NAMKOONG und ROBERDS (1974). Theoretisch zu erwartende und empirisch gefundene Standardfehler von Varianzkomponenten wurden von COMPTON et al. (1965) an umfangreichem genetischen Datenmaterial verglichen, beide stimm-

ten recht gut überein. Eine neueste allgemeine Übersicht über Anlagen und Schätzung von Varianzkomponenten gab ANDERSON (1975).

Im folgenden sollen zuerst die notwendigen Formeln für die Berechnung der Stichprobenfehler beschrieben werden. Aufgrund verschiedener Schätzwerte aus der Literatur sei dann die optimale Zuteilung der Parzellen für Varianzkomponentenschätzungen untersucht.

2. Berechnung der Stichprobenvarianzen von Varianzkomponenten und von deren Quotienten

In einer für die Pflanzenzüchtung typischen Versuchsserie werden T Genotypen in einem randomisierten Blockversuch mit R Wiederholungen an P Orten in Q Jahren geprüft. Eine derartige Serie wird üblicherweise, siehe etwa COMSTOCK und MOLL (1963), nach folgendem Modell ausgewertet:

$$x = \mu + p + q + pq + t + tp + tq + tpq + r + e, \quad (1)$$

wobei x der Beobachtungswert, μ der allgemeine Mittelwert, t, p, q, r die Effekte des Genotyps, des Ortes, des Jahres und der Wiederholung, e der Fehler der Parzelle und die Kombinationen von Symbolen entsprechende Interaktionen darstellen. Es wird angenommen, daß die Effekte unabhängig und normalverteilt sind. So folgt zum Beispiel die Interaktion der Genotypen mit den Orten der Verteilung $N(0, \sigma_{tp}^2)$. Erwartungstreue Schätzwerte für die einzelnen Varianzkomponenten können nach allgemein bekannter Weise berechnet und mittels eines F-Testes geprüft werden. Pflanzenzüchterisch gesehen sind von insgesamt neun Vari-

*) Überarbeitete Fassung eines Referates beim 22. Biometrischen Kolloquium 1976 in Bad Nauheim

anzusagen fünf, nämlich σ_t^2 , σ_{tp}^2 , σ_{tq}^2 , σ_{tpq}^2 und σ_e^2 , bedeutsam, so daß nur letztere hier behandelt werden sollen. Die Berechnungsprozedur für die fünf Varianzkomponenten ist in Tabelle 1 zusammengestellt und dient als Ausgangspunkt für die anschließenden Überlegungen.

Neben der Schätzung der Varianzen besteht häufig auch der Wunsch, Verhältnisse von Varianzen zu bestimmen, etwa σ_i^2/σ_j^2 oder

$$h_o^2 = \frac{\sigma_t^2}{\sigma_t^2 + \sigma_{tp}^2/P + \sigma_{tq}^2/Q + \sigma_{tpq}^2/(PQ) + \sigma_e^2/(PQR)} \quad (2)$$

Der Quotient h_o^2 , der von STRUBE (1967, S.36) als "operative Heritabilität" bezeichnet worden ist, kann zur Berechnung des Selektionsgewinnes nach Auslese der besseren Genotypen benutzt werden.

Gemäß statistischer Theorie sind Varianzkomponenten lineare Funktionen von mittleren Abweichungsquadraten (MQ), die unabhängig als Vielfache von χ^2 -Variablen verteilt sind, wenigstens soweit es sich um balancierte Daten handelt. Die Koeffizienten der Funktionen weisen dabei positive und negative Vorzeichen auf. Für derartige Funktionen existiert keine geschlossene Form der Verteilung, was bestimmte Konsequenzen für die Schätzung und Testung von Varianzkomponenten sowie von Funktionen von Varianzkomponenten hat. Näheres kann bei SEARLE (1971) eingesehen werden, der einen eingehenden Überblick über die Literatur gibt. Die besagte Schwierigkeit wird oft mit einer Approximation von SATTERTHWAITTE (1946) umgangen, der fand, daß lineare Funktionen von MQ unter bestimmten Voraussetzungen näherungsweise entsprechenden χ^2 -Verteilungen folgen. Daneben können die Verteilungen numerisch berechnet werden, siehe etwa bei VERDOOREN (1974).

Aus der allgemeinen Theorie ergibt sich für den vorliegenden Anlagentyp, daß die Stichprobenvarianz einer Varianzkomponente erwartungsgetreu geschätzt werden kann (siehe auch SEARLE 1971):

$$\hat{V}(\hat{\sigma}_i^2) = \frac{2}{r_i^2} \sum_j M_j^2 / (FG_j + 2), \quad (3)$$

wobei mit dem Index i die Varianzkomponenten σ_t^2 , σ_{tp}^2 , σ_{tq}^2 , σ_{tpq}^2 und σ_e^2 der Reihe nach bezeichnet seien. In der Formel ist über diejenigen MQ zu summieren, die in der Schätzfunktion der dazugehörigen Varianzkomponente enthalten sind, siehe Tabelle 1. Mit dem Divisor dieser Schätzfunktion ist r_i identisch. Die Größe 2 wird im Nenner addiert, sofern es sich bei den MQ um Schätzwerte handelt. Als ein Beispiel sei die Varianz von $\hat{\sigma}_{tp}^2$ ausgeführt:

$$\hat{V}(\hat{\sigma}_{tp}^2) = \frac{2}{(QR)^2} \left\{ \frac{M_2^2}{FG_2+2} + \frac{M_4^2}{FG_4+2} \right\}.$$

Der Standardfehler der i-ten Varianzkomponente ergibt sich als Wurzel aus (3). Varianzen von Varianzkomponenten sind demnach Funktionen der Varianzkomponenten selbst. Dabei bleiben die relativen Varianzen unverändert, solange die Relation der Varianzkomponenten untereinander sich nicht ändert.

Für praktische Belange dürfte es ausreichend sein, Konfidenzintervalle der Varianzkomponenten mit der SATTERTHWAITTE-Approximation zu berechnen (GRAYBILL 1961, S.369):

$$P\{n_i \hat{\sigma}_i^2 / \chi^2(n_i, \alpha/2) \leq \sigma_i^2 \leq n_i \hat{\sigma}_i^2 / \chi^2(n_i, 1-\alpha/2)\} = 1-\alpha, \quad (4)$$

wobei $1-\alpha$ der Konfidenzkoeffizient ist und n_i die Anzahl der Freiheitsgrade der approximativen zentralen χ^2 Variablen darstellt:

$$n_i = \frac{1}{\sigma_i^2} \left(\frac{1}{r_i^2} \sum_j M_j^2 / FG_j \right).$$

Die Summation erfolgt wiederum nur über diejenigen MQ, die in der Schätzfunktion von $\hat{\sigma}_i^2$ enthalten sind. Die χ^2 -Werte werden entsprechenden Tabellen entnommen. Da n_i selten ganzzahlig ist, muß interpoliert werden oder auf den nächstliegenden Tabellenwert zurückgegriffen werden. Nach GRAYBILL (1961) sollte die Approximation (4) nur benutzt werden, wenn $\hat{\sigma}_i^2$ positiv und $n_i > 30$ ist. Für $n_i < 30$ empfiehlt er, die Korrektur von WELCH (1956) zu benutzen. Anzumerken ist, daß für σ_e^2 nach Formel (4) das exakte Konfidenzintervall mit $n_5 = FG_5$ erhalten wird.

Erwartungstreue Schätzungen von Quotienten aus Varianzkomponenten können, da die Verteilungen im allgemeinen

Tabelle 1: Schätzung der Varianzkomponenten

Ursache	FG	MQ	E(MQ)	Varianzkomponente
Genotypen	T-1	M_1	$\sigma_e^2 + R\sigma_{tpq}^2 + P\sigma_{tq}^2 + Q\sigma_{tp}^2 + PQ\sigma_t^2$	$\hat{\sigma}_t^2 = (M_1 - M_2 - M_3 + M_4) / (PQR)$
Genotypen x Orte	(T-1)(P-1)	M_2	$\sigma_e^2 + R\sigma_{tpq}^2 + Q\sigma_{tp}^2$	$\hat{\sigma}_{tp}^2 = (M_2 - M_4) / (QR)$
Genotypen x Jahre	(T-1)(Q-1)	M_3	$\sigma_e^2 + R\sigma_{tpq}^2 + P\sigma_{tq}^2$	$\hat{\sigma}_{tq}^2 = (M_3 - M_4) / (PR)$
Genot. x Orte x Ja.	(T-1)(P-1)(Q-1)	M_4	$\sigma_e^2 + R\sigma_{tpq}^2$	$\hat{\sigma}_{tpq}^2 = (M_4 - M_5) / R$
Zus. gef. Fehler	(T-1)(R-1)PQ	M_5	σ_e^2	$\hat{\sigma}_e^2 = M_5$

Tabelle 2: Schätzwerte für die Varianzkomponenten und deren Standardfehler (Ertrag in (dt/ha)²)

Autor	Fruchtart §	Größe des Experim.*				Varianzkomponente und Standardfehler für				
		T	P	Q	R	$\hat{\sigma}_t^2$	$\hat{\sigma}_{tp}^2$	$\hat{\sigma}_{tq}^2$	$\hat{\sigma}_{tpq}^2$	$\hat{\sigma}_e^2$
BAKER (1969)	W	6	9	5	6	5,9 ± 3,4	2,2 ± 0,8	0,5 ± 0,4	5,4 ± 0,7	6,4 ± 0,3
BIERI (1967)	W	6,7	14,2	2,2	4	1,2 ± 2,0	2,6 ± 1,7	3,1 ± 2,0	6,6 ± 1,9	21,4 ± 1,3
BIERI (1967)	W	7,2	5,5	2,8	4	2,0 ± 2,0	3,9 ± 1,8	1,6 ± 1,2	4,7 ± 1,4	11,6 ± 1,0
KALTSIKES und LARTER (1970)	W	5	5	5	4	4,1 ± 3,5	4,3 ± 1,8	3,7 ± 1,6	6,7 ± 1,7	10,7 ± 0,7
UTZ (unveröff.)	W	13,7	10	3	6	7,1 ± 3,1	2,0 ± 0,8	2,3 ± 0,9	8,0 ± 0,9	12,3 ± 0,4
UTZ (unveröff.)	W	18	5	2	2	5,9 ± 2,5	0,4 ± 1,1	1,2 ± 1,0	5,0 ± 1,5	7,2 ± 0,8
BIERI (1967)	G	5,8	2,4	2,8	4	3,2 ± 4,1	2,0 ± 3,7	1,8 ± 3,8	7,9 ± 5,2	22,7 ± 3,2
BIERI (1967)	G	4,7	4,3	2,3	4	1,5 ± 2,2	2,5 ± 2,6	1,0 ± 1,7	4,5 ± 2,8	15,5 ± 2,1
IMMER et al. (1934)	G	10	6	2	3	2,0 ± 1,2	1,8 ± 0,9	0,4 ± 0,5	2,0 ± 0,9	6,7 ± 0,6
RASMUSSEN und LAMBERT (1961)	G	6	8	4	3	4,3 ± 2,6	0,1 ± 0,6	1,2 ± 0,8	4,6 ± 1,2	12,4 ± 1,0
BIERI (1967)	H	5	5,5	2,3	4	2,9 ± 3,0	2,2 ± 2,1	2,2 ± 2,0	4,6 ± 2,4	14,8 ± 1,7
Mittelwerte		8,0	6,8	3,0	4	3,7 ± 2,7	2,2 ± 1,6	1,7 ± 1,4	5,4 ± 1,9	12,9 ± 1,2
Mittelwerte relativ zu $\hat{\sigma}_t^2$						1,0 ± 0,7	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	3,5 ± 0,3
Standardabw. (abs. und in %)						2,0 ± 54	1,2 ± 57	1,0 ± 61	1,7 ± 32	5,5 ± 42

* T = Anzahl der Genotypen P = Anzahl der Orte Q = Anzahl der Jahre R = Anzahl der Wiederholungen
§ W = Weizen G = Gerste H = Hafer

nicht bekannt sind, nur in bestimmten Fällen gegeben werden (FEDERER 1951, GRAYBILL 1961). So ist etwa σ_t^2/σ_e^2 erwartungstreu durch $(\hat{\sigma}_t^2/\hat{\sigma}_e^2)(FG_5-2)/FG_5$ schätzbar. Analoges gilt für σ_{tp}^2/σ_e^2 , σ_{tq}^2/σ_e^2 , während $\sigma_{tpq}^2/\sigma_e^2$ durch $[\hat{\sigma}_{tpq}^2/\hat{\sigma}_e^2 - 2/(R(FG_5-2))](FG_5-2)/FG_5$ zu schätzen wäre. Wenn σ_1^2/σ_e^2 durch $\hat{\sigma}_1^2/\hat{\sigma}_e^2$ geschätzt wird, ergibt sich daher eine positive Verzerrung. Sie ist umso geringer, je größer die Anzahl der Freiheitsgrade FG_5 ist. Für eine größere Anzahl von Freiheitsgraden, was für FG_5 meist zutrifft, kann diese Verzerrung vernachlässigt bzw. gegenüber dem Standardfehler als bedeutungslos angesehen werden. Ähnliches gilt für einen Schätzer von h_o^2 , den SPRAGUE und FEDERER (1951) aufgrund obiger Quotienten vorge schlagen haben. Dieser unterscheidet sich nur wenig von der anderen Schätzmöglichkeit, nämlich in Ausdruck (2) die Schätzwerte $\hat{\sigma}_1^2$ direkt einzusetzen, weshalb üblicherweise nach dem letzten Verfahren geschätzt wird.

Die Stichprobenvarianz von Quotienten von Zufallsvariablen kann unter gewissen Voraussetzungen berechnet werden (KENDALL und STUART 1963; S.232). Eine Formel für $\hat{V}(\hat{h}_o^2)$ für beliebige P, Q und R geben PESEK und BAKER (1971) und für P=Q=R=1 GORDON et al. (1972). Hier soll eine kurze, leicht zu berechnende Umformung vorgeschlagen werden, nämlich

$$\hat{V}(\hat{h}_o^2) = \hat{V}(\hat{\sigma}_t^2)/[M_1/(PQR)]^2 - 2\hat{h}_o^2(2-\hat{h}_o^2)/(FG_2+2), \quad (5)$$

wobei \hat{h}_o^2 nach der einfachen Prozedur berechnet wird.

Testverfahren für Varianzkomponenten, etwa um die Nullhypothese $\sigma_1^2 = \sigma_j^2$ bzw. $\sigma_1^2/\sigma_j^2 = 1$ zu prüfen, hat COCHRAN (1951) beschrieben, sie beruhen meist auf der SATTERTHWAIT-Approximation.

Die entscheidende Größe bei der Planung von Selektionsexperimenten ist der Selektionsgewinn. Er läßt sich unter Annahme einer Normalverteilung vorhersagen mit

$$G = i(\alpha) \sigma_t h_o^2, \quad (6)$$

wobei $i(\alpha)$ die Selektionsintensität bei einer selektierten Fraktion $\alpha = n/N$ ist. Bezüglich der Berechnung von $i(\alpha)$ bei endlicher und unendlicher Stichprobengröße N sei auf BURROWS (1972) verwiesen. Dieser Autor gibt (1975) auch die Varianz von (6) an, nämlich

$$V(G) = [1-h_o^2(1-v(\alpha))] \sigma_t^2/n, \quad (7)$$

wobei $v(\alpha)$ die Varianz der Selektionsintensität $i(\alpha)$ ist. Der Koeffizient $v(\alpha)$ hat für $N \rightarrow \infty$ einen asymptotischen Wert mit

$$1 - i(\alpha) (i(\alpha)-x_\alpha) + (1-\alpha)(i(\alpha)-x_\alpha)^2, \quad (8)$$

wobei x_α die Abszisse des Stützpunktes für eine Fraktion α in einer standardisierten Normalverteilung ist. Auch für Formel (6) und (7) dürften meines Erachtens brauchbare Schätzwerte zu gewinnen sein, wenn die geschätzten Varianzkomponenten einfach eingesetzt werden.

3. Schätzwerte für Varianzkomponenten und deren Standardfehler

Aus zahlreichen Versuchsserien sind Varianzkomponenten geschätzt und veröffentlicht worden. Einige solcher Schätzwerte sind in Tabelle 2 für den Korntrag bei Getreide zusammengestellt. Dabei wurden nur Versuche mit einem Umfang von $T > 4$, $P > 2$, $Q > 1$ und $R > 1$ einbezogen. Teilweise wurden die Varianzkomponenten und ihre Standardfehler erst aus den Varianzanalysen berechnet, außerdem sind alle Schätzwerte der besseren Vergleichbarkeit wegen in $(\text{dt/ha})^2$ angegeben.

In jeder der elf Versuchsserien ist der zusammengefaßte Fehler ($\hat{\sigma}_e^2$) die größte der Varianzkomponenten. Die Interaktion der Genotypen mit Orten ($\hat{\sigma}_{tp}^2$) und der Genotypen mit Jahren ($\hat{\sigma}_{tq}^2$) weisen die kleinsten Werte auf. Dazwischen liegen die genotypische Varianz ($\hat{\sigma}_t^2$) und die Interaktion der Genotypen mit Orten und Jahren ($\hat{\sigma}_{tpq}^2$). Bezieht man die Komponenten auf die genotypische Varianz, dann erhält man die relativen Größen, die in der zweitletzten Zeile von Tabelle 2 dargestellt sind. Für Planungszwecke genügt es meist, die relative Größenordnung der Varianzkomponenten zu kennen, sie kann aufgrund der vorliegenden Schätzwerte im Durchschnitt mit

$$\hat{\sigma}_t^2 : \hat{\sigma}_{tp}^2 : \hat{\sigma}_{tq}^2 : \hat{\sigma}_{tpq}^2 : \hat{\sigma}_e^2 = 1 : 0,5 : 0,5 : 1,5 : 4 \quad (9)$$

angegeben werden. Übrigens ist Relation (9) schon früher für eine umfangreichere Zusammenstellung von Schätzwerten ermittelt worden (UTZ 1969).

Die Relevanz der Größenunterschiede zwischen den fünf Varianzkomponenten soll aus den Daten der Tabelle 2 mittels eines t-Testes bei gepaarten Beobachtungen wenigstens approximativ überprüft werden. Dabei ist bei einer Signifikanzschwelle von $P = 5\%$ kein signifikanter Unterschied zwischen $\hat{\sigma}_{tp}^2$ und $\hat{\sigma}_{tq}^2$ festzustellen, wobei mit $\hat{\sigma}_i^2$ der Mittelwert der i-ten Varianzkomponente symbolisiert sei. Hingegen ist $(\hat{\sigma}_{tp}^2 + \hat{\sigma}_{tq}^2)/2$ signifikant kleiner als $\hat{\sigma}_{tpq}^2$, $\hat{\sigma}_t^2$ kleiner als $\hat{\sigma}_{tp}^2$ und $\hat{\sigma}_{tq}^2$ kleiner als $\hat{\sigma}_e^2$.

Die Varianz zwischen den Schätzwerten derselben Komponente, berechnet und angegeben als Standardabweichung in der letzten Zeile von Tabelle 2, ist im Vergleich zum Varianzkomponentenschätzwert überaus hoch. Diese Variation ist natürlich zu einem erheblichen Teil durch den großen Stichprobenfehler der Varianzkomponenten bedingt. Die beiden Variationsmaße sind denn auch in der gleichen Größenordnung, wenn man vom Fehler absieht. Letzterer variiert sehr viel stärker, als aufgrund der Stichprobenvariation zu erwarten ist. Die Fehlervarianzen müssen daher als heterogen angesehen werden (nach dem BARTLETT-Test bei $P < 0,5\%$), was durch die verwendeten, unterschiedlichen Parzellengrößen auch leicht zu deuten ist. Bei den anderen Komponenten ist eine Heterogenität nicht nachweisbar, obwohl die Genotypen der einzelnen Serien verschiedenartige Subpopulationen repräsentieren dürften.

Überraschenderweise ist die Standardabweichung der ersten vier Komponenten sogar niedriger als der durchschnittliche Standardfehler. Solches könnte man damit erklären, daß ein Versuchsansteller geneigt ist, Experimente mit extremen Resultaten, etwa mit negativen Varianzkomponenten, seltener zu publizieren. Die Wahrscheinlichkeit, daß negative Varianzkomponenten auftreten, kann nach LEONE und NELSON (1966) berechnet werden. Sie beträgt für $\hat{\sigma}_{tp}^2$ ungefähr 2,5%, für $\hat{\sigma}_{tq}^2$ ungefähr 3,5% und für $\hat{\sigma}_{tpq}^2$ weniger als 0,1%, falls ein mittlerer Versuchsumfang von $T=8$, $P=7$, $Q=3$ und $R=4$ und die mittleren Varianzkomponenten vorausgesetzt werden. Eine andere Erklärungsmöglichkeit könnte in einer unterschiedlichen Korrelation der Effekte liegen, wie sie COMSTOCK und MOLL (1963) ausführlich beschrieben haben.

Bei den tpq-Effekten sind solche Einwirkungen am wenigsten zu erwarten, da hier genügend Freiheitsgrade vorhanden sind und Interaktionen höheren Grades wohl weniger durch eine unausgewogene Stichprobenahme beeinflusst werden. So findet man denn, daß bei $\hat{\sigma}_{tpq}^2$ die beobachtete Standardabweichung kaum kleiner als der theoretische Standardfehler ist. Außerdem zeigt diese Varianzkomponente den geringsten Variationskoeffizienten von allen Komponenten (letzte Zeile der Tabelle 2) und ist somit die Komponente mit der geringsten relativen Variabilität in der Tafel.

Die Genotypen der elf Experimente stellen zumeist eine Stichprobe von besseren Sorten oder Experimentalsorten dar. Insbesondere $\hat{\sigma}_t^2$ ist also für eine solche Grundgesamtheit geschätzt. In nichtselektierten, züchterisch jüngeren Populationen dürfte daher $\hat{\sigma}_t^2$ bedeutend höher liegen.

Die Standardfehler der Varianzkomponenten sind für $\hat{\sigma}_t^2$, $\hat{\sigma}_{tp}^2$ und $\hat{\sigma}_{tq}^2$, wenn man sie mit der Größe der Komponenten vergleicht, erheblich höher als für $\hat{\sigma}_{tpq}^2$ und $\hat{\sigma}_e^2$. Daher soll im nächsten Abschnitt untersucht werden, ob durch eine andersartige Allokation bessere Schätzungen erreicht werden können.

4. Optimale Allokation

Die Präzision der Varianzkomponentenschätzung kann durch Vergrößern des Stichprobenumfanges natürlich verbessert werden. Da der Umfang jedoch nicht unbegrenzt zu steigern ist, gilt es, eine gegebene Zahl von Parzellen C so auf die Genotypen, Orte, Jahre und Wiederholungen zu verteilen, daß ein minimaler Standardfehler bei den Varianzkomponenten resultiert.

Nach Formel (3) wird die Stichprobenvarianz kleiner, wenn die Nenner, nämlich die FG der betroffenen MQ größer werden. Das jeweilige Optimum bezüglich der Anzahl der Genotypen T, der Orte P, der Jahre Q und der Wiederholungen R ist von der relativen Höhe der Varianzkomponenten abhängig. Dadurch ergibt sich für jede einzelne Varianzkomponente eine spezifische optimale Allokation.

Detaillierte, numerische Resultate können an dieser Stelle nicht gegeben werden, vielmehr mag es genügen, in Tabelle 3

Tabelle 3: Relativer Standardfehler der genotypischen Varianzkomponente σ_t^2 und relative Standardfehlersumme der fünf Varianzkomponenten für verschiedene Allokationen und Gesamtzahlen an Parzellen C

(erste Zeilen für $\sigma_t^2 = 1$ $\sigma_{tp}^2 = 0,5$ $\sigma_{tq}^2 = 0,5$ $\sigma_{tpq}^2 = 1,5$ $\sigma_e^2 = 4$										
zweite Zeilen für $\sigma_t^2 = 1$ $\sigma_{tp}^2 = 1$ $\sigma_{tq}^2 = 1$ $\sigma_{tpq}^2 = 1$ $\sigma_e^2 = 1$										
dritte Zeilen für $\sigma_t^2 = 1$ $\sigma_{tp}^2 = 0,1$ $\sigma_{tq}^2 = 0,1$ $\sigma_{tpq}^2 = 0,1$ $\sigma_e^2 = 0,2$)										
Allokation					Relativer Standardfehler § von σ_t^2			Relative Standardfehlersumme*		
P	Q	R	T		C=256	C=512	C=1024	C=256	C=512	C=1024
2	2	2	C/8		0,76	0,53	0,38	2,27	1,59	1,12
					0,69	0,48	0,34	1,05	0,74	0,52
					0,29	0,21	0,15	1,01	0,71	0,50
4	2	2	C/16		0,72	0,50	0,35	1,84	1,28	0,90
					0,76	0,53	0,37	1,06	0,73	0,51
					0,40	0,28	0,20	0,95	0,66	0,46
4	4	2	C/32		0,80	0,55	0,38	1,58	1,08	0,75
					0,87	0,59	0,41	1,10	0,75	0,52
					0,57	0,39	0,27	0,96	0,66	0,46
4	4	4	C/64		1,16	0,76	0,52	2,02	1,32	0,90
					1,31	0,86	0,58	1,62	1,06	0,72
					0,87	0,57	0,39	1,34	0,88	0,60
16	4	2	C/128		1,72	0,99	0,65	2,41	1,39	0,91
					1,90	1,10	0,72	2,19	1,27	0,83
					1,46	0,84	0,55	1,88	1,09	0,71

§ berechnet als $\sqrt{V(\hat{\sigma}_t^2)/\sigma_t^2}$

* berechnet als $\sqrt{\frac{V(\hat{\sigma}_t^2)/\sigma_t^4}{1}}$

summarisch die Abhängigkeit der Standardfehler von der gewählten Allokation, der Gesamtzahl an Parzellen C und der Varianzkomponentenrelation zu zeigen. In dieser Tabelle ist neben dem Standardfehler der Komponente $\hat{\sigma}_t^2$ ein Kriterium zu finden, in das simultan alle fünf Stichprobenvarianzen als Wurzel der Summe eingehen.

Die relativen Standardfehler der Varianzkomponenten sind umso höher, je größer die Interaktionsvarianzen und die Fehlervarianz gegenüber der genotypischen Varianz sind, - man könnte auch sagen, je geringer die Heritabilität des Merkmals ist. Dies geht aus dem Vergleich des Summenparameters hervor, der in den ersten Zeilen jeweils am größten ist. Die Grundgesamtheit der ersten Zeilen ist durch die für den Kornertrag gefundene Varianzrelation beschrieben (Merkmal mit niedriger Heritabilität). Bei den zweiten Zeilen sind alle Varianzkomponenten als gleich groß angenommen, während bei den dritten Zeilen die maskierenden Varianzen gegenüber der genotypischen Varianz stark zurücktreten (Merkmal mit hoher Heritabilität).

Verdoppelt man die Gesamtzahl der Parzellen C, so reduziert sich der Standardfehler jeweils um weit weniger als die Hälfte.

Die Komponente σ_t^2 wird am besten geschätzt, wenn T groß gegenüber P, Q und R gewählt wird. Hingegen wird σ_{tp}^2 , σ_{tq}^2 und σ_{tpq}^2 optimal geschätzt, wenn T, P und Q ungefähr gleich groß sind und R möglichst klein ist. Aus diesem Grunde zeigt der Summenparameter sein Minimum bei mittleren Allokationsverhältnissen. Für σ_e^2 ist ein gleich großes T und R bei kleinem P und Q günstig, allerdings unter der Voraussetzung, daß die Fehlervarianz homogen ist.

Eine Anzahl der Wiederholungen von R>2 dürfte selten für Varianzkomponentenschätzungen vorteilhaft sein, da σ_e^2 auf jeden Fall besser geschätzt wird als die anderen Komponenten. Die optimale Allokation, sofern alle Komponenten gleichwertig zu schätzen sind, verlangt ein möglichst großes T, wobei P und Q zwischen 2 und 4 liegen sollten. Falls mit Kovarianzen zwischen den Effekten zu rechnen ist, dürften die höheren Zahlen vorzuziehen sein. Die Allokationen, die den Experimenten von Tabelle 2 zugrunde liegen, können also kaum als optimal bezeichnet werden. Freilich dürften sie primär für einen anderen Zweck als für eine Varianzkomponentenschätzung angelegt worden sein.

5. Diskussion

Die häufigste Anlageart der Pflanzenzüchtung ist vermutlich die Versuchsserie. Wenn aus solchen Anlagen als Nebenzweck auch Varianzkomponenten geschätzt werden, muß die gezogene Stichprobe an Genotypen, Orten und Jahren für die Zielpopulation repräsentativ sein. Da Varianzkomponentenschätzwerte mit einem hohen Stichprobenfehler behaftet sind, und dazu stark von Ausreißern verfälscht werden können, weisen Schätzwerte aus einer einzelnen Versuchsserie nur eine geringe Zuverlässigkeit auf. Es ist daher notwendig, Information aus mehreren ähnlichen Serien zu akkumulieren.

Oft werden aus nichtbalancierten Datensätzen balancierte Kerne entnommen, um die Berechnungen mit statistischen Standardmethoden durchführen zu können. Dies hat jedoch zur Folge, daß die Freiheitsgrade für die Genotypen geringer werden und daß die Repräsentativität der Stichprobe gemindert oder gar zerstört wird. Es wäre daher wünschenswert, solche Datensätze komplett auszuwerten.

Ein charakteristischer Datensatz dürfte prinzipiell den semibalancierten L-, S- und C-Anlagen, wie sie ANDERSON (1975) als vorteilhaft für Varianzkomponentenschätzungen besprochen hat, ähneln, aber eine vermehrte Unbalance zeigen. Denn durch den jährlichen, teilweisen Wechsel der Genotypen in manchen Serien der Pflanzenzüchtung entsteht gleichfalls eine stärkere Besetzung der Diagonalen in der Zweigegetafel der Genotypen mit den Jahren. Sofern man im Modell berücksichtigt, daß durch Züchtungsmaßnahmen die mittleren Leistungen im Laufe der Zeit ansteigen, was durch eine hierarchische Untergliederung der genotypischen Effekte geschehen könnte, müßte es möglich sein, aus den vollständigen Datensätzen aussagekräftigere Schätzwerte zu erhalten. Allerdings würde die Auswertung komplizierter werden, was aber heute mit der EDV zu lösen ist.

Der Fehler von geschätzten Varianzkomponenten ist selbst bei größten Versuchsumfängen sehr hoch. Für den Ertrag zum Beispiel sank der Standardfehler der genotypischen Varianz, wie aus Tabelle 3 zu ersehen war, nie unter 35%. Damit dürften kritische Vergleiche zwischen Populationen bezüglich der genotypischen Varianz kaum möglich sein, zumindest nicht bei Merkmalen mit niedriger Heritabilität. Auch HANSON (1959) zog ähnliche Folgerungen aus seinen Kalkulationen. Immerhin ist es möglich und sinnvoll, nach Zusammenfassen vieler experimenteller Schätzungen die Variationsursachen ihrer relativen Größe nach zu beurteilen und so zukünftige Versuche zweckmäßiger zu gestalten.

Literaturverzeichnis

- ANDERSON, R.L. (1975): Designs and estimators for variance components. In: A survey of statistical design and linear models. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1-29
- BAKER, R.J. (1969): Genotype-environment interactions in yield of wheat. Can.J.Plant Sci. 49, 743-751
- BIERI, W.G. (1967): Wechselwirkungen zwischen Genotypen und Umwelt bei verschiedenen Getreidearten. Schweiz.Landw.Forsch. 6, 358-370
- BURROWS, P.M. (1972): Expected selection differentials for directional selection. Biometrics 28, 1091-1100
- BURROWS, P.M. (1975): Variances of selection differentials in normal samples. Biometrics 31, 125-133
- COCHRAN, W.G. (1951): Testing a linear relation among variances. Biometrics 7, 17-32
- COMPTON, W.A., GARDNER, C.O. and LONNQUIST, J.H. (1965): Further evidence on the consistency of estimates of variance components. Biometrics 21, 395-404
- COMSTOCK, R.E. and MOLL, R.H. (1963): Genotype-environment interactions. In: Statistical Genetics and Plant Breeding, NAS-NRC 982, Washington D.C., 164-196
- FEDERER, W.T. (1951): Evaluation of variance components from a group of experiments with multiple classifications. Iowa Agric.Expt.Sta.Res.Bull. 380, 241-310
- GILBERT, N. (1973): Biometrical interpretation. Clarendon Press, Oxford
- GORDON, I.L., BYTH, D.E. and BALAAM, L.N. (1972): Variance of heritability ratios estimated from phenotypic variance components. Biometrics 28, 401-415
- GRAYBILL, F.A. (1961): An introduction to linear statistical models. Vol. I, McGraw-Hill, New York
- HANSON, W.D. (1959): Minimum family sizes for the planning of genetic experiments. Agron.J. 51, 711-715
- IMMER, F.R., HAYES, H.K. and POWERS, LE ROY (1934): Statistical determination of barley varietal adaptation. J.Amer.Soc.Agron. 26, 403-419
- KALTSIKES, P.J. and LARTER, E.N. (1970): The interaction of genotype and environment in durum wheat. Euphytica 19, 236-242
- KENDALL, M.G. and STUART, A. (1963): The advanced theory of statistics. Vol. 1, 2nd. ed., Griffin, London
- LEONE, F.C. and NELSON, L.S. (1966): Sampling distributions of variance components. I. Empirical studies of balanced nested designs. Technometrics 8, 457-468
- NAMKOONG, G. and ROBERDS, J.H. (1974): Choosing mating designs to efficiently estimate genetic variance components for trees. I. Sampling errors of standard analysis of variance estimators. Silvae Genetica 23, 43-53
- PEDERSON, D.G. (1971): The estimation of heritability and degree of dominance from a diallel cross. Heredity 27, 247-264
- PESEK, J. and BAKER, R.J. (1971): Comparison of predicted and observed responses to selection for yield in wheat. Can.J.Plant Sci. 51, 187-192
- RASMUSSEN, D.C. and LAMBERT, J.W. (1961): Varietyxenvironment interactions in barley variety tests. Crop Sci. 1, 261-262
- SATTERTHWAITE, F.E. (1946): An approximate distribution of estimates of variance components. Biometrics Bulletin 2, 110-114
- SEARLE, S.R. (1971): Topics in variance component estimation. Biometrics 27, 1-76
- SPRAGUE, G.F. and FEDERER, W.T. (1951): A comparison of variance components in corn yield trials. II. Error, yearxvariety, locationxvariety and variety components. Agron.J. 42, 535-541
- STRUBE, H.-G. (1967): Merkmalskorrelationen bei Hybridmais und ihre Bedeutung für die Selektion. Diss. Hohenheim
- UTZ, H.F. (1969): Mehrstufenselektion in der Pflanzenzüchtung. Arbeiten der Universität Hohenheim, Bd. 49
- VERDOOREN, L.R. (1974): Exact tests about variance ratios in unbalanced two and three stages nested designs. Vortrag anläßl. der 8th Int.Biom.Conf., Constantia
- WELCH, B.L. (1956): On linear combination of several variances. J.Amer.Stat.Ass. 51, 132-148

Anschrift des Verfassers:

Dr. H.F. Utz
Institut für Pflanzenzüchtung
und Populationsgenetik
der Universität Hohenheim
Garbenstr. 9
7000 Stuttgart 70

Informationsgewinn durch Einbezug zusätzlicher Merkmale*)

Von H. Thöni

Zusammenfassung

In vielen Fällen können bei der Interpretation von Versuchsergebnissen die Aussagen detaillierter und verfeinerter formuliert werden, wenn bei der Auswertung neben der Zielgröße noch Messungen weiterer Merkmale mitberücksichtigt oder mehrere gleichwertige Merkmale gemeinsam analysiert werden. An einfachsten Beispielen zur Kovarianzanalyse und zur multivariaten Technik wird der so erzielbare Informationsgewinn aufgezeigt. Auf einschlägige Literatur wird hingewiesen.

Summary

In many cases the interpretation of experimental results can be improved and refined by including additional variables into the analysis of the data. Analysis of covariance and multivariate analysis are discussed as examples of such methods, which lead to an increase of information about treatment effects on experimental units.

1. Einleitung

Das Ziel eines Experimentes besteht darin, Einblick zu gewinnen in die Art der Reaktion von Versuchseinheiten auf äußere Einflüsse (Behandlungen, Verfahren). Dazu werden die Versuchseinheiten aufgrund einer geeignet geplanten Anordnung (Versuchsplan) den verschiedenen Verfahren ausgesetzt und die Reaktion durch Messung eines oder mehrerer Merkmale ermittelt. In der Regel beschränkt man sich auf Messungen eines einzigen Merkmals y , an dessen Ausprägung bzw. Veränderung unter dem Einfluß der gewählten Behandlungen der Experimentator interessiert ist. Diese Beschränkung auf ein einziges Merkmal ("Zielgröße") hat den Vorteil, daß sowohl Messung wie nachfolgende statistische Auswertung im allgemeinen relativ einfach sind, kann aber den großen Nachteil nach sich ziehen, daß dadurch u.U. wesentliche Einblicke in die Art der Reaktion der Versuchseinheiten auf die Versuchsfaktoren verborgen bleiben.

Die nachfolgenden Ausführungen sollen einige Hinweise geben, wie durch Einbeziehung zusätzlicher Messungen in die Auswertung eine vertiefte Einsicht in die Zusammenhänge zwischen Behandlungen und Reaktion der Versuchseinheiten gewonnen werden kann. Dabei soll vor allem auf Methoden hingewiesen werden; für eine ausführliche Beschreibung der Rechenvorgänge wird auf die einschlägige Literatur verwiesen.

Wesentliche Eigenschaft dieser Methoden ist, daß an den Versuchseinheiten nicht nur das- oder diejenigen Merkmale gemessen werden, welche als "Zielgröße(n)" im unmittelbaren Zentrum des Interesses stehen, sondern daneben noch weitere Merkmale, um damit mehr über den Einfluß der Behandlungen auf die Versuchseinheiten zu erfahren, und daß

die Auswertung dieser Beobachtungen nicht für jedes Merkmal gesondert erfolgt, sondern für alle Merkmale in einem einzigen gemeinsamen Rechenvorgang.

Solche Verfahren sind im weitesten Sinn als "multivariat" zu bezeichnen, da sie auf der Analyse von Beobachtungsvektoren $y_i = (x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{pi})'$ beruhen. Aus praktischen und historischen Gründen unterscheidet man dabei zwei Grenzfälle:

- (i) Stellt nur eine der p Variablen die "Zielgröße" dar, über deren Reaktion der Versuch Aufschluß geben soll, und betrachtet man die restlichen $p-1$ Variablen als "Kovariable", deren Reaktionen von untergeordneter Bedeutung sind und die allenfalls zusätzliche Information liefern können, so bezeichnet man die hierzu entwickelten Verfahren als "Kovarianzanalysen".
- (ii) Betrachtet man alle p Variablen als "Zielgrößen" und wünscht man Aufschluß über deren gemeinsame Reaktion, so bezeichnet man die Auswertung als "multivariat".

Zwischen diesen beiden Extremen besteht kein prinzipieller Unterschied, sondern es sind fließende Übergänge möglich (q "Zielgrößen" und $p-q$ "Kovariable", vgl. z.B. RAO, 1966).

Anhand von zwei einfachen Beispielen soll dargelegt werden, in welcher Weise durch den Einbezug einer Kovariablen bzw. durch multivariate Auswertung ein Informationsgewinn erzielt werden kann.

2. Die Kovarianzanalyse

In Abbildung 1 ist der einfachste Fall eines Versuchsergebnisses dargestellt, an welchem der Informationsgewinn aufgrund einer Kovarianzanalyse aufgezeigt werden kann.

Gegeben sind zwei Stichproben von Versuchseinheiten, welche zwei verschiedenen Behandlungen unterworfen waren. Der Ver-

*) Überarbeitete Fassung eines Referates beim
22. Biometrischen Kolloquium 1976 in Bad Nauheim

fahreneinfluß soll anhand der Reaktion der Zielgröße y beurteilt und geschätzt werden. Betrachtet man nur die Meßergebnisse der Zielgröße y , so läßt sich der Verfahrenseinfluß durch die Differenz der beiden Stichprobenmittelwerte schätzen und aus der Varianz innerhalb der Stichproben der Standardfehler dieser Differenz berechnen.

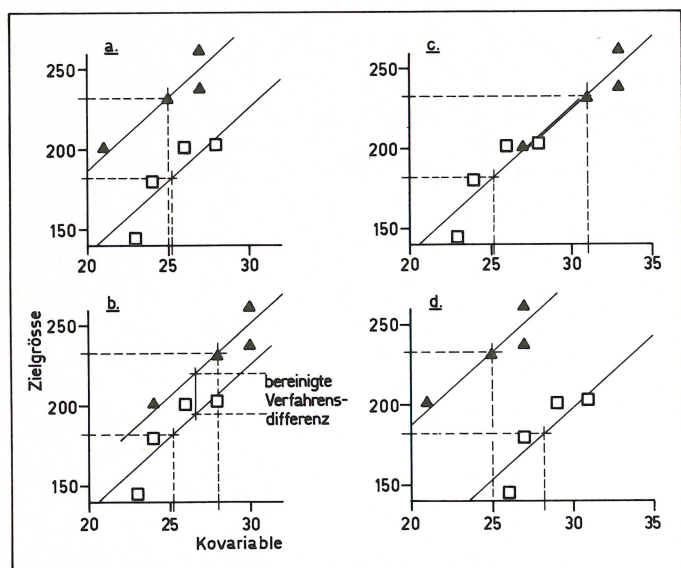
Berücksichtigt man neben der Zielgröße noch die Werte eines weiteren Merkmales, welches mit der Zielgröße korreliert ist, so kann man aus der gleichzeitigen Auswertung beider Merkmale zusätzliche Information über den Verfahrenseinfluß gewinnen. Daneben ergibt sich u.U. ein Gewinn an Präzision für die Schätzung des Verfahrenseinflusses.

Da ein Teil der Variabilität der Zielgröße auf den Einfluß der Kovariablen zurückzuführen ist, kann dieser Teil der Varianz rechnerisch eliminiert und damit der Versuchsfehler verkleinert werden.

Rechnerisch läßt sich ermitteln, wie groß der Verfahrensunterschied der Zielgröße im Mittel ausfallen würde, wenn alle Versuchseinheiten denselben Wert der Kovariablen aufweisen würden (bereinigter Verfahrenseinfluß). Dabei muß vom Versuchsansteller sorgfältig überlegt werden, ob eine solche Bereinigung der Verfahrenseinflüsse sinnvoll und von der Fragestellung her zu begründen ist, oder ob eine sinnvolle Interpretation nur für die unbereinigten Verfahrenseinflüsse möglich ist. Trotzdem kann auch im letzteren Fall eine Kovarianzanalyse zu vertieften Einsichten führen. Bezüglich des Verhaltens der Kovariablen sind verschiedene Fälle zu unterscheiden:

- i) Sind die Mittelwerte der Kovariablen in beiden Stichproben gleich oder annähernd gleich, so sind unbe-

Abb. 1: Kovarianzanalyse. Unbereinigte und bereinigte Verfahrensdifferenz unterscheiden sich je nach der Größe der Differenz zwischen den Mittelwerten der Kovariablen. Es muß in jedem Fall aufgrund der Fragestellung entschieden werden, wie ein solcher Unterschied zu interpretieren ist und welche der beiden Differenzen für die Problemstellung von Bedeutung ist.



reinigter und bereinigter Verfahrensunterschied ebenfalls gleich bzw. annähernd gleich. Der Vorteil der Kovarianzanalyse liegt in der Reduktion des Versuchsfehlers und damit in einem Schärfegegn der Prüfverfahren (vgl. z.B. BANCROFT, 1968; Abb. 1a).

- ii) Besteht ein Unterschied zwischen den Mittelwerten der Kovariablen, so ergibt sich eine Differenz zwischen unbereinigtem und bereinigtem Verfahrenseffekt, welcher proportional zur Differenz zwischen den Mittelwerten der Kovariablen zunimmt. Bei der Interpretation der Versuchsergebnisse muß die Frage geprüft werden, ob dieser Unterschied auf einen Verfahrenseinfluß zurückzuführen ist, oder ob er sich lediglich durch die Auswahl und Zuteilung der Versuchseinheiten zu den Verfahrensgruppen ergeben hat. Ist ein Einfluß der Verfahren auf die Ausprägung der Kovariablen ausgeschlossen (die Beantwortung dieser Frage sollte nicht nur eine Sache von Signifikanztests sein, sondern evtl. auch von sachlogischen Argumenten und/oder Vorkenntnissen abhängen), so erscheint eine Bereinigung des Verfahrensunterschieds sinnvoll (vgl. Abb. 1b).
- iii) Lassen die Daten den Schluß zu, bzw. ist diese Tatsache aus Vorversuchen bekannt, daß die Verfahren nicht nur die Zielgröße, sondern auch die Kovariable beeinflussen (wobei durch geeignete Maßnahmen bei der Zuteilung der Versuchseinheiten zu den Versuchsgruppen sicherzustellen ist, daß solche Unterschiede nicht nur vorgetäuscht oder umgekehrt evtl. auch verwischt werden können), so müssen die Versuchsergebnisse je nach der Fragestellung unterschiedlich interpretiert werden.

Ist der Verfahrenseinfluß auf die Kovariable nur ein unerwünschter, aber unvermeidbarer Nebeneffekt, so liefert der bereinigte Verfahrenseffekt die gewünschte Aussage über den Einfluß der Verfahren auf die Zielgröße, wenn die Kovariable nicht beeinflusst würde bzw. wenn sich dieser Einfluß vermeiden ließe. Je nach Sachlage kann der bereinigte Verfahrenseinfluß kleiner oder größer als der unbereinigte ausfallen, vgl. dazu Abb. 1c und 1d.

Steht jedoch der Einfluß auf die Zielgröße im Vordergrund der Untersuchung, und ist der Einfluß auf die Kovariable von untergeordneter Bedeutung, so ist u.U. der unbereinigte Verfahrenseffekt der Fragestellung eher adäquat. Die Kovarianzanalyse erlaubt hier jedoch zusätzliche Aussagen darüber, ob z.B. ein Verfahrensunterschied der Zielgröße ausschließlich über eine Beeinflussung der Kovariablen zustande kommt (Abb. 1c), oder ob z.B. eine gegensinnige Beeinflussung von Zielgröße und Kovariable auftritt (Abb. 1d).

Kovarianzanalysen können mit mehr als zwei Versuchsgruppen durchgeführt werden und sind für sämtliche Arten von Versuchsplänen anwendbar. Ebenso besteht die Möglichkeit, mehr als eine Kovariable in die Auswertung einzubeziehen. Ausführliche Darstellungen der Rechenoperationen finden

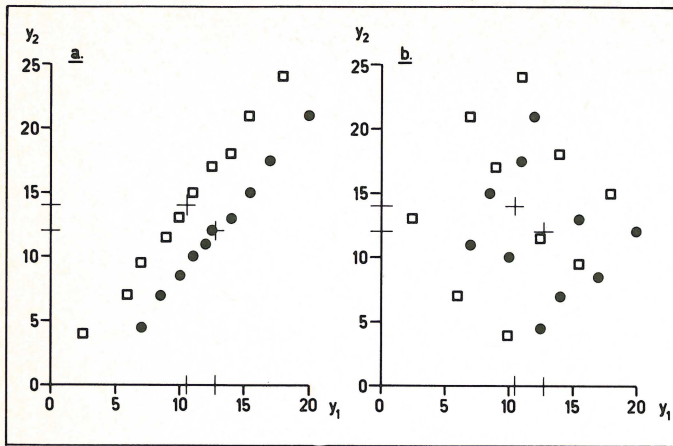


Abb. 2: Multivariater Mittelwertvergleich. Nur die multivariate Analyse vermag zwischen der in a. und b. dargestellten Situation zu differenzieren. Die univariaten Mittelwertvergleiche für die Variablen y_1 und y_2 ergeben in beiden Fällen das gleiche Resultat.

sich in vielen Lehrbüchern (RASCH et al. 1973, SNEDECOR und COCHRAN 1968, BANCROFT 1968, OSTLE 1964) und in Zeitschriften (Biometrics, September 1957).

3. Die multivariate Auswertung

Besteht die Zielgröße aus p gleichwertigen Variablen $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{ip})'$, so könnte jede Variable einzeln ausgewertet und für jede Variable getrennt Schlußfolgerungen gezogen werden. Bei diesem Vorgehen verzichtet man jedoch auf wesentliche Information, welche bei einer gleichzeitigen gemeinsamen Auswertung aller Variablen zusätzlich gewonnen werden kann.

Das in Abbildung 2 dargestellte Beispiel soll diesen Sachverhalt illustrieren. Betrachtet man die beiden Variablen y_1 und y_2 der beiden Stichproben einzeln, so kann aufgrund der beobachteten Mittelwertsdifferenz und der Stichprobenvarianzen die Nullhypothese nicht verworfen werden, daß die beiden Stichproben aus Grundgesamtheiten mit identischen Mittelwerten stammen, und zwar sowohl für Merkmal 1 wie für Merkmal 2. Betrachtet man jedoch beide Merkmale gleichzeitig und berücksichtigt dadurch die Korrelation zwischen den beiden Merkmalen, so können sich trotz gleicher Randverteilungen ganz unterschiedliche Verhältnisse ergeben:

- Die beiden Merkmale sind stark miteinander korreliert. Die Beobachtungen der beiden Stichproben sind scharf voneinander getrennt und mittels einer geeignet berechneten Prüfgröße kann die Nullhypothese, daß beide Stichproben aus identischen Grundgesamtheiten stammen, verworfen werden.
- Die Korrelation zwischen den beiden Merkmalen ist sehr gering; die beiden Stichproben können durchaus aus einer einzigen Grundgesamtheit stammen.

Ohne Durchführung einer multivariaten Auswertung, d.h. nur aufgrund der einzeln analysierten Merkmale, wäre eine Unterscheidung dieser beiden Sachverhalte nicht möglich.

Multivariate Analyseverfahren sind praktisch für alle Datenstrukturen beschrieben, für welche auch univariate Verfahren existieren. Für Einzelheiten sei auf die umfangreiche Literatur verwiesen (AHRENS und LÄUTER 1974, MORRISON 1967, SEAL 1964, RAO 1966, JÖRESKOG 1973, Biometrics, March 1972). Eine Reihe von interessanten Anwendungsbeispielen hat KREUTER (1975) zusammengestellt.

Literaturverzeichnis

- AHRENS, H. und LÄUTER, J. (1974): Mehrdimensionale Varianzanalyse. Akademie-Verlag, Berlin
- BANCROFT, T.A. (1968): Topics in Intermediate Statistical Methods. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, Vol. 1
- BIOMETRICS (1957): Special Issue on the Analysis of Covariance. Vol. 13, No. 3
- BIOMETRICS (1972): Special Multivariate Issue. Vol. 28, No. 1
- JÖRESKOG, K.G. (1973): Analysis of Covariance Structures. Multivariate Analysis III (P.R. Krishnaiah, Ed.), Academic Press, New York, 263-285
- KREUTER, U. (1975): Multivariate Kontrolle in der Qualitätssteuerung. Diss. Universität Bern
- MORRISON, D.F. (1967): Multivariate Statistical Methods. McGraw-Hill Book Comp., New York
- OSTLE, B. (1964): Statistics in Research. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, 2nd. Ed.
- RAO, C.R. (1966): Covariance Adjustment and Related Problems in Multivariate Analysis. Multivariate Analysis (P.R. Krishnaiah, Ed.), Academic Press, New York, 87-103
- RASCH, D., ENDERLEIN, G. und HERRENDÖRFER, G. (1973): Biometrie. VEB Deutscher Landw. Verlag, Berlin
- SEAL, H. (1964): Multivariate Analysis for Biologists. Methuen, London
- SNEDECOR, G.W. and COCHRAN, W.G. (1968): Statistical Methods. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, 6th Ed.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. H. Thöni
Institut für Angewandte Mathematik
und Statistik der Universität Hohenheim
Postfach 106
7000 Stuttgart 70

ONEWAY: An integrated parametric/nonparametric analysis of variance program package

Von R. Langeheine

Summary

Recent information on program libraries and data analysis systems does reveal that existing programs for single factor analysis of variance are not very flexible. An integrated parametric/nonparametric program package covering 8 different approaches is presented therefore.

Zusammenfassung

Neuere Information über Programmbibliotheken und Datenanalysesysteme zeigt, daß verfügbare Programme für einfache Varianzanalysen nicht besonders flexibel sind. Es wird daher ein integriertes parametrisches/nicht-parametrisches Programmpaket vorgestellt, das 8 verschiedene Ansätze ermöglicht.

Generally speaking, one may appreciate the fact that multivariate data analysis is growing steady. As has been pointed out by ERIEL (1965), univariate treatment of data may lead to the following shortcomings:

- (1) Neglecting one or more aspects of the phenomenon that are as necessary as the aspect under consideration (one cannot give a correct picture of a multi-colored reality by one color only).
- (2) Error in defining a chosen aspect that in fact is a mixed aspect having portions of two independent aspects (cf. color orange).

Nevertheless, there will be a lot of problems which may be adequately analyzed by a univariate approach, e.g., the family of univariate analysis of variance designs. In this paper a program package developed for single fac-

tor analysis of variance designs is presented that is flexible concerning

- (1) the number of samples (2 or k),
- (2) independent and dependent samples, and
- (3) parametric and nonparametric tests.

In fact, recent information on program libraries and data analysis systems (BONGARTZ et al. 1975, NIE et al. 1975) reveals, that certain program systems either do not allow certain analyses at all (e.g., SPSS: there is no possibility to perform nonparametric analogues of the t-test or analysis of variance), or that in most of the other cases separate analyses have to be performed with the one set of data, running a parametric program version first and a nonparametric finally. These shortcomings will be overcome by the package at hand, the capabilities of which may be seen from Table 1.

Table 1: Summary of procedures incorporated into ONEWAY

	2-sample case		k-sample case	
	Independent samples §	Dependent samples	Independent samples §	Dependent samples
Parametric	t-test	t-test correl. observ.	Analysis of variance	Analysis of variance repeat. meas. design
Nonparametric	Mann-Whitney-test	Wilcoxon-test	Kruskal-Wallis-test	Friedman-test

§ unequal group size possible

Description

The structural model being basic to all of the parametric tests is the model I = fixed effects model (cf. HAYS 1973, WINER 1970). The null hypothesis tested is: $H_0: \mu_1 = \mu_2 \dots = \mu_k$, (alternative hypothesis: $H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \dots \neq \mu_k$), i.e., all tests performed are two-tailed. Assumptions underlying this model (more accurately, the F-test) are three-fold:

- (1) Data gathered should be measured on at least an interval scale. The researcher will be the one to decide, whether this assumption is met. No program can do this.
- (2) Within each group/treatment data should be normally distributed. Whether this assumption is legitimate concerning one's specific data is still another question (cf. GUTJAHR 1968, LYKKEN 1968, RENN 1975). So far no tests for skewness, kurtosis and irregularities of the distribution are provided by the program. Both, the chi-square for best fitting (cf. GUILFORD & FRUCHTER 1973) as well as the Kolmogorov-Smirnov-test (cf. IBM SSP 1970, KREYSZIG 1973) may be reasonably applied only with large samples, which will not be available in most cases. A promising alternative may be seen in the Shapiro-Wilk W-test (SHAPIRO & WILK 1965, SHAPIRO et al. 1968), which is intended to be incorporated into a future version of the program. Someone having large samples may check normality assumptions via another program of the author (LANGEHEINE 1975 a,b).
- (3) Population variances or error variances, respectively, should be equal for all groups/treatments. The Bartlett-test for homogeneity of variances (cf. WINER 1970, HOFSTÄTTER & WENDT 1967) will be performed to check whether this assumption is met.

It has been stressed, however, by different authors (COOLEY & LOHNES 1975, HAYS 1973, WINER 1970), that moderate departures from these assumptions do not seriously affect the accuracy of decisions arrived at by the F- or t-test. "ANOVA has the reputation of being robust", as MEREDITH et al. (1974) put it. If, on the other hand, the researcher seriously questions these assumptions for his particular data, the only alternative is in the use of nonparametric procedures (cf. LIENERT 1973, SIEGEL 1956), the advantages of which have been summarized by RENN (1975): (a) No assumptions are necessary concerning normal distribution, (b) these procedures may be applied with even very small samples, and (c) measurement on an ordinal scale is sufficient, i.e., these procedures normally are more adequate for data gathered in the social sciences. The one disadvantage may be seen in the lower power of these procedures as compared with parametric ones. This counterargument becomes nearly insignificant, however. For, if all assumptions are met, one would analyze parametrically and not throw away information. If,

on the other hand, assumptions are violated seriously, it is useless to speculate about the power of parametric tests (cf. RENN 1975).

Whatever the design may look like, the following steps will be performed by the ONEWAY program:

- (1) Computation of mean and variance for each group/treatment.
- (2) Check for homogeneity of variances by Bartlett's test.
- (3) Parametric test.
 - (3.1) Analysis of variance - k samples.
 - (a) Independent samples, or,
 - (b) dependent samples, i.e., repeated measurement design.
 - (3.2) t-test - 2 samples.
 - (a) Independent samples, or,
 - (b) dependent samples, i.e., correlated observations.

Actually, an analysis of variance F-test is performed, which is equivalent to the t-test if two samples are considered (in fact, F is t-distributed when the numerator has $df=1$, i.e., $F_{1,df2} = t_{df2}^2$).

- (4) Omega-square (cf. HAYS 1973). Very often results of the F- or t-test turn out to be highly significant. Nevertheless, the strength of association between independent and dependent variables represented by a significant finding may be quite low. Omega-square, therefore, provides a useful help in interpreting one's results. Notice, that omega-square is set to zero, if the computed value turns out to be negative. The reader is furthermore referred to the respective chapters in HAYS (1973).
- (5) A posteriori tests for all pairs of means. Usually, the researcher is not only interested in whether there is a significant overall main effect but also wants to get some information on which groups differ significantly from each other. There are quite a lot of possibilities to perform a posteriori tests in the k-sample case (cf. WINER 1970). The one used here is the Scheffé-test which is not only stricter than all the others in being more conservative with respect to type I error but also exact, even for unequal group sizes.
- (6) Nonparametric analogues of parametric tests. However the results of a parametric test may turn out, at any rate a nonparametric analogue will follow the parametric analysis.
 - (6.1) k-sample case.
 - (a) Independent samples: Kruskal-Wallis-test, or,
 - (b) dependent samples: Friedman-test.

(6.2) 2-sample case.

(a) Independent samples: Mann-Whitney-test, or,

(b) dependent samples: Wilcoxon-test.

Finally, as far as possible, exact probabilities associated with the respective statistics are given.

Input

Normal input is by cards. The program may be easily modified, however, to process input from other media, e.g., disk or tape.

Programming language, capacity and running time

The program has been written in FORTRAN-IV, so to make it easily adaptable to other systems having a standard FORTRAN-IV compiler. All functions/subroutines called are provided. Current capacity is set to max. 10 groups/treatments having max. 100 persons each. Redimensioning may be easily arranged due to dynamic subroutine dimensioning. As to running time, the program seems to be quite fast. So far, however, the author did not run a data set requiring maximum dimensioning. The program did work sufficiently on both 26 sets of test data as well as about 50 sets of empirical data, irrespective of whether executed on a PDP-10 or Telefunken TR440, the latter being about comparable to IBM 360/65.

Availability

Rolf Langeheine, Institut für Soziologie, Christian-Albrechts-Universität, Olshausenstr. 40-60, D 2300 Kiel 1 (West Germany).

A detailed documentation concerning input, dimensioning, logical units, and functions/subroutines called is given in the comment of the program. Copies can be loaded on magnetic tape or DEC-tape. The cost is \$ 30.

References

BONGARTZ, D., LANGENHEDER, W., ZÜLLIGHOVEN, H. (1975): SIZSOZ Signalinformationen: Anwendersoftware an sozialwissenschaftlichen Instituten in der BRD - Ein Programmkatalog. Bericht Nr. 31 des IST, Schloß Birlinghoven

COOLEY, W.W., LOHNES, P.R. (1971): Multivariate data analysis. New York: J. Wiley & Sons

ERTEL, S. (1965): Neue soziometrische Perspektiven. Psychologische Forschung 28, 329-362

GUILFORD, J.P., FRUCHTER, B. (1973): Fundamental statistics in psychology and education. New York: McGraw-Hill

GUTJAHN, W. (1968): Zur Skalierung psychischer Eigenschaften. Probleme und Ergebnisse der Psychologie 23, 9-37

HAYS, W.L. (1973): Statistics for the social sciences. London: Holt, Rinehart & Winston

HOFSTÄTTER, P.R., WENDT, D. (1967): Quantitative Methoden der Psychologie. München: J.A. Barth

IBM SSP System/360 (1970): Scientific subroutine package, version III. New York: Int. Business Machines Corporation

KREYSZIG, E. (1973): Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Göttingen: Vandenhoeck & Rupprecht

LANGHEINE, R. (1975a): DC 1 - Data Check 1: A FORTRAN-IV Program. EDV in Medizin und Biologie 6, 125-131

LANGHEINE, R. (1975b): A note on a FORTRAN-IV program performing a set of data analysis checks. Behavior Research Methods & Instrumentation 7, 487

LIENERT, G.A. (1973): Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Band I. Meisenheim: A. Hain

LYKKEN, D.T. (1968): Neuropsychology and psychophysiology in personality research. In: Borgatta, E.F., Lambert, W.W. (Eds.): Handbook of personality theory and research. Chicago: Rand McNally & Co.

MEREDITH, W.M., FREDRIKSEN, C.H., McLAUGHLIN, D.H. (1974): Statistics and data analysis. Ann.Review of Psychology 25, 453-505

NIE, N.H., HULL, C.H., JENKINS, J.G. et al. (1975): Statistical package for the social sciences. New York: McGraw-Hill

RENN, H. (1975): Nichtparametrische Statistik. Stuttgart: B.G. Teubner

SHAPIRO, S.S., WILK, M.B. (1965): An analysis of variance test for normality (complete samples). Biometrika 52, 591-611

SHAPIRO, S.S., WILK, M.B., CHEN, H.J. (1968): A comparative study of various tests for normality. J.Am.Stat.Ass. 63, 1343-1373

SIEGEL, S. (1956): Nonparametric statistics for the behavioral sciences. New York: McGraw-Hill

WINER, B.J. (1970): Statistical principles in experimental design. New York: McGraw-Hill

Anschrift des Verfassers:

Rolf Langeheine
Institut für Soziologie
Christian-Albrechts-Universität
Olshausenstr. 40-60
D-2300 Kiel 1

Simulation multivariater Stichproben in FORTRAN

Von R. Baptist

Zusammenfassung

Es wird gezeigt, wie multivariate, normalverteilte Stichproben aus Pseudozufallszahlen erstellt werden können. Ein Programm in FORTRAN ist als Primärprogrammliste wiedergegeben.

Summary

It is described how to derive multivariate, normally distributed samples from pseudo-random numbers. A program in FORTRAN is given as a source list.

Einleitung

Die stochastische Simulation ist zu einem wichtigen Hilfsmittel in vielen Wissenschaften, bei praktischen Entscheidungsprozessen und in der Lehre geworden. Theoretische Ableitungen können mit ihrer Hilfe empirisch überprüft werden, das Durchspielen von Modellen vertieft den Einblick in Zusammenhänge und kann zu neuen Hypothesen Anlaß geben. Die für diese Zwecke von den Computerherstellern angebotene Software ist zumeist nur ein einfacher Pseudozufallszahlengenerator. Die Simulation von Beobachtungsvektoren mit beliebig vielen Variablen, welche untereinander in charakteristischer Weise korreliert sind, erfordert eine Manipulation der Pseudozufallszahlen. Hierfür mögen bereits Programme entwickelt worden sein, jedoch scheint es keine publizierte, allgemein zugängliche Programmbeschreibung zu geben [1].

Berechnungsgrundlage

Eine multivariate, normalverteilte Grundgesamtheit mit k Variablen ist durch die folgenden Parameter beschrieben.

Mittelwerte:

$$P = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_k)$$

Standardabweichungen:

$$S = (\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_k)$$

Korrelationen zwischen den Variablen:

$$C = \begin{bmatrix} 1 & \rho_{12} & \dots & \rho_{1k} \\ \rho_{21} & 1 & \dots & \rho_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{k1} & \rho_{k2} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

Eine Stichprobe von Beobachtungsvektoren aus einer solchen Grundgesamtheit habe den Umfang n . Eine Datenmatrix hat dann folgenden Aufbau:

$$\begin{array}{cccc} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1k} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{nk} \end{array}$$

Zu diesen Werten gelangt man, indem zunächst Beobachtungsvektoren generiert werden, für die die Mittelwerte den Erwartungswert null, die Varianzen den Erwartungswert eins und die Korrelationen die Erwartungswerte der Matrix C haben. Sind diese Beobachtungen mit v_{ij} bezeichnet, so ergibt sich x_{ij} durch Transformieren:

$$x_{ij} = v_{ij} \sigma_j + \mu_j \quad (j = 1, \dots, k \text{ und } i = 1, \dots, n) \quad (1)$$

Der i -te Beobachtungsvektor v_{i1}, \dots, v_{ik} ergibt sich aus k einheitsnormalverteilten, unabhängigen Pseudozufallszahlen z_{ij} wie folgt:

$$\begin{aligned} v_{i1} &= z_{i1} \\ v_{i2} &= b_{21} v_{i1} + b_{22} z_{i2} \\ v_{i3} &= b_{31} v_{i1} + b_{32} v_{i2} + b_{33} z_{i3} \\ &\vdots \\ v_{ik} &= b_{k1} v_{i1} + b_{k2} v_{i2} + b_{k3} v_{i3} + \dots + b_{kk} z_{ik} \end{aligned}$$

Oder allgemein:

$$\begin{aligned} v_{i1} &= z_{i1} \\ v_{ij} &= \sum_{m=1}^{j-1} b_{jm} v_{im} + b_{jj} z_{ij} \quad (2) \\ (i &= 1, \dots, n; j = 2, \dots, k) \end{aligned}$$

Die Koeffizienten b_{jm} sind standardisierte partielle Regressionskoeffizienten für die multiple Abhängigkeit der Variablen $j = 2, \dots, k$ von den Variablen, deren Index kleiner als j ist. Der Koeffizient b_{jj} errechnet sich aus dem Bestimmtheitsmaß (R_j^2) für diese Abhängigkeit:

$$b_{jj} = \sqrt{1 - R_j^2}$$

Man erhält diese Koeffizienten also aus einem multiplen Regressionsansatz mit $j - 1$ Normalgleichungen. Die linken Seiten des Gleichungssystems werden durch die $j - 1$ ersten Spalten und Zeilen der Matrix C repräsentiert, und den rechten Seiten entsprechen die ersten $j - 1$ Elemente der Spalte j in Matrix C .

Fortranprogramm

Das Generieren von multivariaten Stichproben wurde in FORTRAN programmiert. Der in Abb. 1 dargestellte Programm-

ausschnitt zeigt nur die für das Generieren eines Beobachtungsvektors nötigen Schritte. Für ein ablauffähiges Hauptprogramm sind praktisch nur zusätzliche Ein-Ausgabeanweisungen erforderlich, für eine Subroutine müßten entsprechende Ein- und Rücksprungsanweisungen und eine Formalparameterliste zugefügt werden. Dem Programm sind die Parameter der Grundgesamtheit vorzugeben, nämlich die Anzahl der Variablen (≥ 1), die Mittelwerte, Standardabweichungen, Korrelationen und ein Anfangswert für den Zufallszahlengenerator. Die Korrelationsmatrix C ist in einem

eindimensionalen Feld spalten- bzw. zeilenweise gespeichert. Auf die Möglichkeit, bei der Eingabe die Zahl der Korrelationskoeffizienten wegen der Symmetrie der Matrix auf $(k-1)k/2$ zu beschränken, sei hier nur hingewiesen. Zunächst berechnet das Programm anhand der Korrelationsmatrix die Koeffizienten b_{jm} und b_{jj} der Gleichung (2). Für die hierbei notwendig werdende Matrixinversion und -multiplikation werden übliche Unterprogramme herangezogen [2]. Danach erfolgt das eigentliche "Stichprobenziehen". Aus den mit dem Unterprogramm N01 erzeugten einheits-

normalverteilten unabhängigen Pseudozufallszahlen wird entsprechend Gleichung (2) ein einheitsnormalverteilter Beobachtungsvektor erstellt, der dann nach Gleichung (1) transformiert wird. Hier ist nur die Erstellung eines einzigen Beobachtungsvektors aufgezeigt. Um eine multivariate Stichprobe des Umfanges n zu bekommen, ist der mit B gekennzeichnete Programmabschnitt entsprechend n-Mal zu durchlaufen. Das Programm wurde anhand der folgenden Testergebnisse überprüft. Vorgegeben wurde eine Grundgesamtheit mit

```

C PROGRAMMBESCHREIBUNG FUER DIE ERZUEGUNG MULTIVARIATER STICHPROBEN.
C =====
C NVAR: ANZAHL DER VARIABLEN
C PMW: FELD DER NVAR POPULATIONSMITTELWERTE
C SIGMA: FELD DER NVAR STANDARDABWEICHUNGEN
C CM: FELD DER NVAR*NVAR KORRELATIONEN
C IX: INITIALWERT FUER DEN ZUFALLSZAHLENGENERATOR
C V: GESUCHTER BEOBACHTUNGSVEKTOR
C AKTUELLE WERTE VON NVAR,PMW,SIGMA,CM UND IX SIND UEBER EINGABE,COMMONDE-
C REICH ODER ARGUMENTENLISTE FOLGENDEM PROGRAMMAUSSCHNITT VORZUGEBEN.
C =====
C DIE FOLGENDE DIMENSIONIERUNG GILT FUER MAXIMAL 5 VARIABLE. SIE KANN
C ERHOEHET WERDEN, ODER IN EINEM UNTERPROGRAMM VARIABLEL SEIN.
C IMPLICIT REAL(A-H,O-Z), INTEGER(I-N)
C DIMENSION PMW(5),SIGMA(5),CM(25),BB(5,5),CMT(25)
C DIMENSION RHM(4),MM(4),LL(4),B(4),V(5)
C
C IN DIESEM PROGRAMMTEIL WERDEN DIE KOEFFIZIENTEN
C FUER NVAR REGRESSIONSGLEICHUNGEN ERRECHNET UND
C IN JE EINER ZEILE DER MATRIX BB GESPEICHERT.
C DO 5 I=1,5
C DO 5 J=1,5
C 5 BB(I,J)=0.
C BB(1,1)=1.
C DO 20 KI=2,NVAR
C II=KI-1
C M=0
C DO 10 J=1,II
C DO 10 K=1,II
C L=(J-1)*NVAR+K
C M=M+1
C 10 CMT(M)=CM(L)
C DO 11 I=1,II
C K=(I-1)*NVAR+II+1
C 11 RHM(I)=CM(K)
C CALL MINV(CMT,II,D,LL,MM)
C MINV IST EIN PROGRAMM ZUR MATRIXINVERSION
C CALL GMPRD(CMT,RHM,B,II,II,1)
C GMPRD IST EIN PROGRAMM ZUR MATRIXMULTIPLIKATION
C MINV UND GMPRD: SIEHE IBM-SCIENTIFIC SUBROUTINE PACKAGE
C BEST=0.
C DO 15 I=1,II
C BEST=BEST+B(I)*RHM(I)
C 15 BB(KI,I)=B(I)
C BB(KI,KI)=SQRT(1.-BEST)
C 20 CONTINUE
C
C
C IN DIESEM PROGRAMMTEIL WIRD EIN BEOBACHTUNGS-
C VEKTOR AUS DER VORGEGEBENEN MULTIVARIATEN GRUND-
C GESAMTHEIT GEZOGEN. ER IST JE NACH GEWUENSCHTEM
C STICHPROBENUMFANG BELIEBIG OFT ZU DURCHLAUFEN.
C DO 610 K=1,NVAR
C KK=K
C CALL N01(IX,V(K))
C DIE SUBROUTINE N01 LIEFERT UEBER DEN ZWEITEN FORMAL-
C PARAMETER NORMALVERTEILTE PSEUDUZUFALLSZAHLEN MIT ERWAR-
C TUNGSWERTEN FUER MITTELWERT UND VARIANZ VON NULL BZW. EINS.
C X=0.
C DO 600 JJ=1,KK
C 600 X=X+BB(K,JJ)*V(JJ)
C 610 V(K)=X
C DO 700 K=1,NVAR
C 700 V(K)=V(K)*SIGMA(K)+PMW(K)
C

```

Abb. 1: Programmausschnitt mit allen notwendigen Schritten zur Erstellung eines Beobachtungsvektors aus den vorgegebenen Parametern der Grundgesamtheit

$k = 5$, $\mu_i = 50$, $\sigma_i = 5$ und $\rho_{ij} = 0.2$, ($i = 1, \dots, 5$), ($j \neq i$). An $l = 5$ Stichproben mit $n = 2000$ wurde gefunden:

	Anzahl (k.l)	min	max	Mittel	Standard- abweichung innerh.der Variablen
Mittelwerte	25	49,84	50,28	50,050	0,119
Standard- abweichungen	25	4,85	5,07	4,978	0,064
Korrelationen	50	0,16	0,24	0,199	0,020

In einem weiteren Test war $k = 3$, $\mu_i = 100$, $\sigma_i = 10$ und $\rho_{ij} = 0.9$, ($i = 1, 2, 3$), ($j \neq i$). An $l = 20$ Stichproben mit $n = 50$ wurde gefunden:

	Anzahl (k.l)	min	max	Mittel	Standard- abweichung innerh.der Variablen
Mittelwerte	60	97,53	103,30	100,240	1,553
Standard- abweichungen	60	7,20	11,96	9,836	1,003
Korrelationen	60	0,82	0,95	0,893	0,035

Die generierten Stichproben lagen damit im Erwartungsbereich. Obwohl die Prüfungskriterien erweitert und verschärft werden könnten, läßt sich sagen, daß das Programm befriedigende Stichproben liefert.

Literaturverzeichnis

[1] ZELLE, K., SCHECHTNER, O., SCHMID, F. (1975):
Algorithmen, Programme, Programmpakete.
Institut für Stadtforschung, Wien

[2] IBM (1968): 1130 - Scientific Subroutine Package

Anschrift des Verfassers:

Dr. R. Baptist
Institut für Milcherzeugung
der Bundesanstalt für Milchwissenschaft
Hermann-Weigmann-Straße 1-27
2300 Kiel 1

Nachrichten und Berichte

ZUMA - Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen

Am 1. Januar 1974 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) das Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA) als eine Hilfseinrichtung mit Sitz in Mannheim gegründet. Nach den Vorstellungen des Senats und des Hauptausschusses der DFG sowie nach der jetzt vorliegenden Satzung soll ZUMA

1. die sozialwissenschaftliche Forschung an Universitäten und vergleichbaren Forschungseinrichtungen bei der Durchführung von Umfragen und verwandten Untersuchungen unterstützen,
2. sozialwissenschaftliche Untersuchungsansätze und -instrumente entwickeln und verbessern,
3. unterschiedliche andere Disziplinen bei der Anwendung sozialwissenschaftlicher Untersuchungsansätze beratend unterstützen.

Bei der Gründung wurde u.a. von folgenden Überlegungen ausgegangen:

- a) Zunächst einmal haben die Entwicklung der empirischen Sozialwissenschaften auf der einen und die außerordentlichen Strukturveränderungen der deutschen Universität auf der anderen Seite zu einem zunehmenden Ungleich-

gewicht zwischen Forschungsvoraussetzungen und realen Forschungsmöglichkeiten geführt.

- b) Es zeigte sich immer stärker, daß eine jeweils projektbezogene ad-hoc-Organisation der Forschung die kontinuierliche und systematische Ansammlung von methodologischem und technologischem Wissen behindert.
- c) Schließlich wurde es als problematisch empfunden, daß die Zusammenarbeit mit den kommerziellen Markt- und Meinungsforschungsinstituten einen wesentlichen Teil des sozialwissenschaftlichen Datenerhebungsprozesses der Kontrolle des auftraggebenden Wissenschaftlers mehr oder weniger vollständig entzog.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen bestimmt sich der Charakter von ZUMA als Dienstleistungsinstitution und Träger von methodologischer Grundlagenforschung.

Grundsätzlich stehen die allgemeinen Beratungsleistungen von ZUMA allen Wissenschaftlern in Hochschulen und wissenschaftlichen Forschungsinstituten zur Verfügung. Da diese Beratung in der Regel einen konkreten Projektbezug aufweisen wird, soll die Prioritätensetzung innerhalb der Nachfrager durch drei hauptsächliche Kriterien vorgenommen werden.

Zunächst einmal kommt eine Mitarbeit von ZUMA an einem Projekt grundsätzlich nur dann in Frage, wenn Auftraggeber und Geldgeber des Projektes eine verbindliche Zusicherung der Öffentlichkeit und Veröffentlichbarkeit aller Ergebnisse erteilen. Darüberhinaus sollen in der Regel die Daten in standardisierter Form dem Zentralarchiv in Köln zugänglich gemacht werden.

Ein weiteres Kriterium ist die Art der Mittelvergabe. Erste Priorität genießen Vorhaben, deren Projektmittel nach Durchlauf durch ein wissenschaftliches Begutachtungsverfahren vergeben worden sind oder aus den Hochschul-etats stammen.

Als dritter Gesichtspunkt sollten Satz 2 und 3 des 2. Absatzes (Außerdem ...) unbedingt erhalten bleiben.

Damit kann und soll natürlich für ZUMA keine Generalkompetenz beansprucht werden, und es erscheint ohne weiteres denkbar, daß ZUMA bei einer Reihe von Projekten als Partner nicht in Frage kommt oder zur Durchführung des Projektes neues qualifiziertes Personal zu rekrutieren hat. Daher muß neben den konkreten Dienstleistungen ein wichtiger Infrastruktureffekt von ZUMA darin bestehen, daß es Wissenschaftlern, denen es in ihren Heimatinstitutionen an Gesprächs- und Informationsmöglichkeiten fehlt, ein offener und interessierter Zuhörer ist.

Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen
Hilfseinrichtung der Deutschen
Forschungsgemeinschaft
B 2, I
6800 Mannheim 1

22. Jahrestagung der GMDS

3. - 5. Oktober 1977 in Göttingen

Rahmenthema

Informationsverarbeitung in der Medizin
- Wege und Irrwege -

Veranstalter: Prof. Dr.med. C.Th. Ehlers

Lehrstuhl für Med. Dokumentation
und Datenverarbeitung
Universitätsklinikum
Robert-Koch-Str. 40
3400 Göttingen

SYSTEMS 77

17. - 21. Oktober 1977 in München

Veranstalter: Kongreßbüro SYSTEMS 77

Kongreßzentrum München - Messegelände
Theresienhöhe 15
8000 München 2

Workshop

"Simulationsmethoden in der Medizin und Biologie"

29. September bis 1. Oktober 1977

Med. Hochschule Hannover

Themenkreise:

Simulationsverfahren - Methodik
Simulation biologischer, ökologischer,
sozialer und ökonomischer Systeme
Anwendungen

Vortragsanmeldungen bis 31. 5. 77

Veranstalter: Abtl. für Biometrie und Abtl. für Bio-
medizinische Technik,
Medizinische Hochschule Hannover
Postfach 610 180
3000 Hannover 61

NAG Library Reaches New Level of Technical Excellence

The NAG Library, a library of numerical algorithms produced by Numerical Algorithms Group Ltd with the support of university and government research workers in the UK, has reached a current total of 31 different implementations for 16 computer ranges. These include machines from Burroughs, CDC, DEC, Honeywell, IBM, ICL, Prime, Siemens, Telefunken, Univac and Varian. A new, Mark 5, version of the NAG Library has been issued, to a higher standard of portability, containing more than 300 routines in both Fortran and Algol 60 computer languages for a number of different compilers.

Later this year NAG will issue the first 140 routines of the Library in Algol 68, and expects within the next two years to make the complete library available in this language.

NAG claims that the technical excellence of the Library is now "better than ever". The Mark 5 version is more robust in performance, more accurate in computation and faster in execution than the Mark 4 version.

The Library is already being used commercially by 43 sites in the United Kingdom and overseas. These include industrial organisations and government laboratories, polytechnics and overseas universities. This is in addition in all the UK universities, who are using the NAG Library on a total of 67 university sites.

The present high standard of the Library is due not only to the quality of the software but also to the considerable contribution made by some of the world's top numerical analysts. As a result the NAG Library is now acknowledged to be one of the best two in the world. Several computer manufacturers have discontinued production of their own numerical algorithm library routines, as not being of sufficiently good quality compared with the NAG Library.

For further information please contact:

NAG Central Office
7 Banbury Road
Oxford OX2 6NN
United Kingdom
Tel.: (0865) 511245

Buchbesprechungen

	<p>BERGER, J. et al. (Ed.) <u>Mathematical Models in Medicine</u> Workshop, Mainz, March 1976 Lecture Notes in Biomathematics, Vol. 11 1976, 281 S., DM 28.- Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York</p> <p>Dieser Band enthält die Hauptvorträge sowie die wesentlichen Diskussionsbeiträge einer Arbeitstagung über Mathematische Modelle in der Medizin. Dabei sind insbesondere solche Beiträge ausgewählt worden, bei denen konkrete Anwendungen der mathematischen Modelle existieren. Von hier aus ist auch die Beschränkung auf drei Problemkreise zu verstehen. Behandelt wurden: Epidemiologie, Zellenmodelle und Pharmakinetik.</p> <p>Es ist erfreulich, daß durch diese Veröffentlichung die Referate dieser Tagung einem größeren Leserkreis zugänglich gemacht wurden. Ge.</p>
<p>PLÖTZENEDER, H.D. (Hrsg.) <u>Computergestützte Unternehmensplanung</u> Fachberichte und Referate Vol. 1 1977, 495 S. DM 46.- SRA, Stuttgart</p> <p>Der vorliegende Band enthält die Referate eines Wirtschaftsinformatik-Symposiums der IBM vom Oktober 1976. Von den verschiedensten Seiten wird hier der momentane Stand der Einsatzmöglichkeiten des Computers für Planungsaufgaben dargestellt. Dabei werden u.a. der Aufbau von Modellen, der Einsatz von Simulationstechniken und der Zugriff auf Daten von Datenbanken sehr eingehend behandelt. Zusammen mit den jeweils angegebenen Literaturhinweisen erhält der Leser einen umfassenden Überblick.</p> <p>Ge.</p>	<p>HACKL, C. <u>Schaltwerk- und Automatentheorie II</u> Sammlung Götschen Bd. 7011 1973, 152 S., DM 14.80 W. de Gruyter & Co., Berlin</p> <p>In der "Informatik"-Reihe der Sammlung Götschen werden in den zwei Bänden über Schaltwerk- und Automatentheorie Verfahren und Methoden untersucht, die zur Beschreibung komplexer Systeme Verwendung finden.</p> <p>Im vorliegenden zweiten Band werden zunächst asynchrone Schaltwerke zur Auswahl einer Zustandskodierung beschrieben. Die abschließende Darstellung komplexer Systeme reicht bis zur Behandlung der Mikroprogrammierung.</p> <p>Ge.</p>
<p>VAN EGMOND, J. (Ed.) <u>Information Systems for Patient Care</u> Proceedings of the IFIP Working Conference on Information Systems for Patient Care Review, Analysis and Evaluation. 1976, 479 S. US \$ 42,50 /Dfl. 110.00 North-Holland Publishing Company, Amsterdam - New York</p> <p>Die wachsende Zahl von Entwicklungen von Informationssystemen im Gesundheitswesen haben die TC4-Gruppe der IFIP veranlaßt, eine Tagung zu organisieren, bei der Experten über Erfahrungen und Planungen berichtet haben. Die vorliegenden Proceedings enthalten neben den eingeladenen Referaten die wichtigsten Thesen der Diskussionen. Sie geben damit einen Überblick über den Stand der Arbeiten in diesem Teilgebiet.</p> <p>Ge.</p>	<p>DITTMANN, E.-L. <u>Datenunabhängigkeit beim Entwurf von Datenbanksystemen</u> 1977, 240 S., DM 46.- S. Toeche-Mittler Verlag, Darmstadt</p> <p>Datenbanken werden immer mehr in der Praxis eingesetzt. Um auch Nichtprogrammierer für die Benutzung von Datenbanksystemen zu gewinnen, muß die Architektur solcher Systeme die Anwender von allen unnötigen Kenntnissen über die Daten und ihre Speicherung befreien. Diese Forderung wird als Datenunabhängigkeit bezeichnet. Ausgehend von dieser Forderung werden vorhandene Datenbanksysteme verglichen und das Modell eines datenunabhängigen Datenbanksystems entwickelt.</p> <p>Ge.</p>
<p>TYSON, J.J. <u>The Belousou-Zhabotinskii Reaction</u> Lecture Notes in Biomathematics Vol. 10 1976, 128 S., DM 18.- Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York</p> <p>In zunehmendem Maße sind Biologen und Biochemiker speziell an Oszillationen bei chemischen Reaktionen interessiert. Für die Mathematiker ergibt sich hier ein neues Anwendungsfeld für die modernen Methoden der Lösung von Differentialgleichungen. - In der vorliegenden Monographie werden vorrangig die mathematischen Aspekte dieses Problemkreises behandelt.</p> <p>Ge.</p>	<p>KLOSE, Fr. <u>Prozeßdatenverarbeitung</u> - Anwendungen - 1977, 219 S., DM 49.- Verlagsges. R. Müller, Köln</p> <p>Die Abgrenzung zwischen Mini- oder Mikrocomputern, Prozeßrechnern und EDV-Anlagen wird immer schwieriger. Dennoch ist z.Zt. allein von den Anwendungen her das Einsatzgebiet der Prozeßrechner noch relativ klar definiert.</p> <p>Das vorliegende Buch gibt eine gute Einführung in diese Materie. Insbesondere wird eine große Anzahl von Anwendungsbeispielen behandelt, die manche Anregung vermitteln können.</p> <p>Ge.</p>